

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alhemo 15 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Alhemo 60 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Alhemo 150 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Alhemo 300 mg/3 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alhemo 15 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Jeden ml roztworu zawiera 10 mg koncizumabu*.
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 15 mg koncizumabu w 1,5 ml roztworu (10 mg/ml).

Alhemo 60 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Jeden ml roztworu zawiera 40 mg koncizumabu*.
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 60 mg koncizumabu w 1,5 ml roztworu (40 mg/ml).

Alhemo 150 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Jeden ml roztworu zawiera 100 mg koncizumabu*.
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mg koncizumabu w 1,5 ml roztworu (100 mg/ml).

Alhemo 300 mg/3 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Jeden ml roztworu zawiera 100 mg koncizumabu*.
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 mg koncizumabu w 3 ml roztworu (100 mg/ml).

*Koncizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 wytwarzanym z użyciem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór, praktycznie pozbawiony widocznych cząstek, który może zawierać przezroczyste do białych cząstki białka.

Roztwór izotoniczny o pH około 6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alhemo jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów:

- z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) powikłaną inhibitorem czynnika VIII, w wieku 12 lat i powyżej;
- z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX) powikłaną inhibitorem czynnika IX, w wieku 12 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia.

Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć w stanie bez krwawienia.

Leczenie rekombinowanym czynnikiem VIIa (rFVIIa) należy przerwać co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem leczenia koncizumabem, a leczenie koncentratem aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) należy przerwać co najmniej 48 godzin wcześniej.

Zalecany jest następujący schemat dawkowania:

- Dzień 1.: dawka nasycająca 1 mg/kg jednorazowo.
- Dzień 2. i kolejne do momentu ustalenia indywidualnej dawki podtrzymującej (patrz poniżej): 0,20 mg/kg raz na dobę.
- 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia: pomiar stężenia koncizumabu w osoczu przed podaniem kolejnej planowej dawki. Pomiar należy przeprowadzić przy użyciu zatwierzonego testu diagnostycznego *in vitro*.
- Gdy dostępny jest wynik stężenia koncizumabu w osoczu: indywidualną dawkę podtrzymującą ustala się na podstawie stężenia koncizumabu w osoczu zgodnie z Tabelą 1 poniżej.

Tabela 1 Indywidualna dawka podtrzymująca na podstawie stężenia koncizumabu w osoczu

Stężenie koncizumabu w osoczu	Dawka Alhemo podawana raz na dobę
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200 - 4000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4000 ng/ml	0,15 mg/kg

Indywidualną dawkę podtrzymującą należy ustalić możliwie jak najszybciej (po uzyskaniu wyniku stężenia koncizumabu w osoczu) i zaleca się, aby nastąpiło to nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Dodatkowy(-e) pomiar(-y) stężenia koncizumabu w osoczu można wykonać po 8 tygodniach stosowania produktu leczniczego w tej samej dawce podtrzymującej, w zależności od stanu zdrowia pacjenta. Na przykład, należy to rozważyć, jeśli u pacjenta wystąpiła zwiększona częstotliwość krwawień, znaczna zmiana masy ciała, zostały pominięte dawki przed ustaleniem dawki podtrzymującej lub w przypadku pojawienia się choroby współistniejącej, która może prowadzić do zwiększenia ogólnego ryzyka zakrzepowo-zatorowego.

Ponieważ dawkowanie koncizumabu jest ustalane w oparciu o masę ciała (mg/kg), ważne jest, aby w przypadku zmiany masy ciała ponownie obliczyć dawkę (mg).

Obliczanie dawki

Dawkę (w miligramach) oblicza się w następujący sposób:

Masa ciała pacjenta (w kilogramach) x dawka (1, 0,15, 0,20 lub 0,25 mg/kg) = łączna ilość (miligramów) koncizumabu, która ma zostać podana.

Dawkę ustawia się w odstępach co:

- 0,1 mg na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym 15 mg/1,5 ml (niebieski);
- 0,4 mg na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym 60 mg/1,5 ml (brązowy) oraz
- 1,0 mg na wstrzykiwaczach półautomatycznych napełnionych 150 mg/1,5 ml i 300 mg/3 ml (złote).

Obliczoną dawkę zaokrągla się do najbliższej dawki możliwej do nastawienia przy użyciu danego wstrzykiwacza. Lekarz lub pielęgniarka muszą pomóc pacjentowi w zaokrągleniu i określeniu odpowiedniej dawki możliwej do nastawienia przy użyciu danego wstrzykiwacza. W najlepszym przypadku pacjenci powinni mieć przepisany i używać wstrzykiwacza, za pomocą którego możliwe jest podanie wymaganej dobowej dawki podtrzymującej w jednym wstrzyknięciu. Najbliższą dawkę możliwą do nastawienia można wybrać obracając pokrętko nastawiania dawki wstrzykiwacza lub można ją obliczyć w następujący sposób:

Podzielić całkowitą dawkę w miligramach przez dawkę na odstęp.

Zaokrąglić wynik do najbliższej liczby całkowitej.

Pomnożyć przez dawkę na odstęp.

Przykłady:

Pacjent o masie ciała 42 kg, stosujący dawkę podtrzymującą 0,15 mg/kg.

W dniu 1. stosuje dawkę nasycającą 1 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 42 \text{ mg}$ koncizumabu.

W dniu 2. i kolejnych do momentu ustalenia indywidualnej dawki podtrzymującej stosuje dawkę 0,20 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 8,4 \text{ mg}$ koncizumabu.

Dawka podtrzymująca:

- $42 \text{ kg} \times 0,15 \text{ mg/kg} = 6,3 \text{ mg}$ koncizumabu.

Pacjent ma przyjąć 6,3 mg koncizumabu za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego 60 mg/1,5 ml dopasowanego do masy ciała tego pacjenta w celu zapewnienia najdłuższego czasu używania danego wstrzykiwacza (dni).

W celu ustalenia najbliższej dawki możliwej do wstrzyknięcia:

- $6,3 \text{ mg}$ podzielone przez dawkę $0,4 \text{ mg/odstęp} = 15,75$ odstępów
- $15,75$ odstępów należy zaokrąglić do 16 odstępów
- 16 pomnożone przez dawkę $0,4 \text{ mg/odstęp} = 6,4 \text{ mg}$.

$6,4 \text{ mg}$ to dawka, którą można ustawić na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym 60 mg/1,5 ml ; jest to dawka możliwa do wstrzyknięcia, najbardziej zbliżona do dawki $6,3 \text{ mg}$.

Pacjent o masie ciała 67 kg, stosujący dawkę podtrzymującą 0,20 mg/kg.

W dniu 1. stosuje dawkę nasycającą 1 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 67 \text{ mg}$ koncizumabu.

W dniu 2. i kolejnych do momentu ustalenia indywidualnej dawki podtrzymującej stosuje dawkę 0,20 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$ koncizumabu.

Dawka podtrzymująca:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$ koncizumabu.

Pacjent ma przyjąć 13,4 mg koncizumabu za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego 300 mg/3 ml dopasowanego do masy ciała tego pacjenta w celu zapewnienia najdłuższego czasu używania danego wstrzykiwacza (dni).

W celu ustalenia najbliższej dawki możliwej do wstrzyknięcia:

- 13,4 mg podzielone przez dawkę 1,0 mg/odstęp = 13,4 odstępów
- 13,4 odstępów należy zaokrąglić do 13 odstępów
- 13 odstępów pomnożone przez dawkę 1,0 mg/odstęp = 13,0 mg.

13,0 mg to dawka, którą można ustawić na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym 300 mg/3 ml; jest to dawka możliwa do wstrzyknięcia, najbardziej zbliżona do dawki 13,4 mg.

Wybór mocy i objętości produktu

W oparciu o cechy techniczne, wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione Alhemo odpowiadają następującym zakresom masy ciała:

W przypadku pacjentów przyjmujących dobową dawkę 0,15 mg/kg masy ciała

Moc produktu	Masa ciała	Odstęp dawki	Maksymalna dawka na wstrzyknięcie
15 mg/1,5 ml	5-53 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 ml	19-213 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	47 kg i powyżej	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	73 kg i powyżej	1,0 mg	80 mg

W przypadku pacjentów przyjmujących dobową dawkę 0,20 mg/kg masy ciała

Moc produktu	Masa ciała	Odstęp dawki	Maksymalna dawka na wstrzyknięcie
15 mg/1,5 ml	4-40 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 ml	14-160 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	35 kg i powyżej	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	55 kg i powyżej	1,0 mg	80 mg

W przypadku pacjentów przyjmujących dobową dawkę 0,25 mg/kg masy ciała

Moc produktu	Masa ciała	Odstęp dawki	Maksymalna dawka na wstrzyknięcie
15 mg/1,5 ml	3-32 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 ml	11-128 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	28 kg i powyżej	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	44 kg i powyżej	1,0 mg	80 mg

Jeśli biorąc pod uwagę zakresy masy ciała, odpowiedni jest więcej niż jeden wstrzykiwacz Alhemo, należy wybrać wstrzykiwacz z produktem o największej mocy. Wstrzykiwacz z produktem o większej mocy zawiera więcej możliwych do podania dawek, dzięki czemu wstrzykiwacz może być używany przez większą liczbę dni.

Czas trwania leczenia

Produkt leczniczy Alhemo jest przeznaczony do długotrwałego leczenia profilaktycznego.

Pominięcie dawki

Koncizumab można podawać o dowolnej porze dnia.

Ważne jest, aby każdy pacjent przestrzegał codziennego dawkowania. Przestrzeganie zaleceń jest szczególnie ważne w okresie pierwszych 4 tygodni, aby zapewnić ustalenie prawidłowej dawki podtrzymującej na podstawie stężenia koncizumabu w osoczu w tygodniu 4. (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Pacjenci, którzy pominieli dawki przed ustaleniem dawki podtrzymującej, powinni jak najszybciej wznowić leczenie w dawce początkowej 0,2 mg/kg na dobę i poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Pominięcie dawek po ustaleniu dawki podtrzymującej

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania należy stosować **WYŁĄCZNIE**, gdy pacjent zapomni przyjąć dawkę podtrzymującą przyjmowaną raz na dobę lub tego zaniecha.

- Pominięcie 1 dawki dobowej: pacjent powinien wznowić przyjmowanie dobowej dawki podtrzymującej bez przyjmowania dodatkowej dawki.
- Pominięcie 2 do 6 kolejnych dawek dobowych: pacjent powinien przyjąć dawkę dobową dwukrotnie (jako dwa oddzielne wstrzyknięcia, z których każde odpowiada dawce dobowej), a następnie kontynuować codzienne przyjmowanie dawki podtrzymującej od następnego dnia.
- Pominięcie 7 lub więcej kolejnych dawek dobowych: pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Po dokładnym przeanalizowaniu obrazu klinicznego konieczne może okazać się przyjęcie nowej dawki nasycającej przed kontynuacją przyjmowania dobowej dawki podtrzymującej od następnego dnia.

W razie wątpliwości pacjent powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Leczenie krwawień przebijających

Nie należy dostosowywać dawki produktu leczniczego Alhemo w przypadku krwawień przebijających.

Lekarz powinien omówić z pacjentem i (lub) osobą sprawującą opiekę dawkę i schemat dawkowania leków omijających, stosowanych w razie potrzeby, podczas profilaktyki z zastosowaniem koncizumabu.

W przypadku wystąpienia krwawień przebijających można zastosować leczenie lekami omijającymi (np. rFVIIa lub aPCC); dawka i czas trwania leczenia zależą od miejsca i nasilenia krwawienia.

W przypadkach łagodnych i umiarkowanych krwawień wymagających dodatkowego leczenia lekami omijającymi (np. rFVIIa lub aPCC) zaleca się stosowanie najniższej zalecanej dawki i zachowania odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami zgodnie z zatwierdzoną charakterystyką danego produktu leczniczego. W przypadku aPCC maksymalna zalecana dawka wynosi 100 j./kg masy ciała w ciągu 24 godzin.

W przypadku ciężkich krwawień zaleca się przestrzeganie schematu dawkowania podanego w zatwierdzonej charakterystyce danego produktu leczniczego na podstawie oceny klinicznej.

Postępowanie w okresie okołoperacyjnym

W przypadku małych zabiegów chirurgicznych nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Alhemo.

Przed dużym zabiegiem chirurgicznym należy skonsultować się z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia krwi. Ponieważ doświadczenie kliniczne w stosowaniu koncizumabu podczas dużych zabiegów chirurgicznych jest ograniczone, zaleca się wstrzymanie przyjmowania koncizumabu co najmniej 4 dni przed planowanym dużym zabiegiem

chirurgicznym. Leczenie koncizumabem może być wznowione po 10-14 dniach od zabiegu chirurgicznego, we wcześniej stosowanej dawce podtrzymującej bez przyjmowania ponownej dawki nasycającej, po uwzględnieniu ogólnego obrazu klinicznego.

Kryteria definiujące duży zabieg chirurgiczny są następujące: każdy inwazyjny zabieg operacyjny, który wymaga podania ≥ 3 dawek leczenia omijającego i (lub) wystąpienie jednego lub więcej z poniższych zdarzeń:

- interwencja wewnątrz jamy ciała;
- naruszenie błony surowiczej (np. opłucnej, otrzewnej lub opony twardej);
- otwarcie płaszczyzny powięzi;
- usunięcie narządu;
- zmiana prawidłowej anatomii narządu podczas zabiegu.

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności koncizumabu u pacjentów w trakcie ITI, odczulania w celu usunięcia inhibitorów. Dane nie są dostępne. Jeśli rozważa się kontynuację lub rozpoczęcie leczenia koncizumabem w czasie indukcji tolerancji immunologicznej, należy przeprowadzić dokładną ocenę potencjalnych korzyści i ryzyka.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak zaleceń dotyczących dostosowywania dawki (poza ustaleniem indywidualnej dawki podtrzymującej) u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. Dane dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i powyżej nie są dostępne. Dalsze informacje, patrz punkt 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Brak zaleceń dotyczących dostosowywania dawki (poza ustaleniem indywidualnej dawki podtrzymującej) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak dostępnych danych lub ograniczone dane dotyczące pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 5.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak zaleceń dotyczących dostosowywania dawki (poza ustaleniem indywidualnej dawki podtrzymującej) u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Brak dostępnych danych lub ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Alhemo u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Alhemo jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.

Koncizumab jest dostępny w gotowym do podania wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Igły nie są dołączone, patrz punkt 6.5.

Koncizumab należy podawać codziennie, o dowolnej porze dnia, niekoniecznie o tej samej porze każdego dnia.

Po odpowiednim przeszkoleniu przez fachowy personel medyczny i przeczytaniu Instrukcji użycia, koncizumab może być przez pacjenta stosowany samodzielnie lub podawany przez osobę sprawującą opiekę.

Koncizumab należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch lub udo, stosując zmianę miejsca wstrzyknięcia każdego dnia. Wstrzyknięć podskórnych nie należy wykonywać w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub twarda ani w miejsca, w których występują znamiona lub blizny.

Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze użyć nowej igły.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony Alhemo jest przeznaczony do stosowania przez jednego pacjenta. Nie wolno udostępniać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego Alhemo innym pacjentom, nawet jeśli igła zostanie wymieniona.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6 oraz ulotka dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

W ciągu pierwszych tygodni stosowania koncizumabu występowały reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje skutkujące hospitalizacją i trwałym przerwaniem leczenia. Należy informować pacjentów o objawach ostrych reakcji nadwrażliwości.

Należy zalecić pacjentowi, aby w razie wystąpienia objawów nadwrażliwości przerwał stosowanie produktu leczniczego Alhemo i skontaktował się z lekarzem, który powinien zapewnić odpowiednie leczenie.

Immunogenność

Obecność przeciwciał neutralizujących przeciw koncizumabowi, obserwowana u niektórych pacjentów, nie prowadziła do utraty skuteczności leczenia (patrz punkt 5.1). Jednak pacjenci z klinicznymi objawami utraty skuteczności leczenia (np. zwiększenie liczby krwawień przebijających) powinni zostać zbadani w celu określenia etiologii oraz w przypadku podejrzenia obecności przeciwciał neutralizujących przeciw koncizumabowi należy rozważyć zastosowanie innych opcji terapeutycznych.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych z koncizumabem zgłoszono przypadki niezakończonych zgonem tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Zdarzenia te wystąpiły u pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka, w tym u pacjentów, u których stosowano leczenie krwawień przebijających w dużych lub często podawanych dawkach (patrz punkt 4.8).

Pacjentów leczonych koncizumabem należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i monitorować pod kątem wystąpienia takich objawów. W przypadku podejrzenia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych należy przerwać stosowanie koncizumabu i rozpocząć dalsze badania diagnostyczne oraz odpowiednie leczenie. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych należy starannie

rozważyć, czy potencjalne korzyści ze stosowania koncizumabu przewyższają potencjalne ryzyko. Ocena ta powinna być okresowo powtarzana.

Stany z nadmierną ekspresją czynnika tkankowego (np. zaawansowana choroba miażdżycowa, uraz/zmiażdżenie tkanek, nowotwór złośliwy lub posocznica), mogą wiązać się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC). W takich sytuacjach należy rozważyć potencjalne korzyści wynikające ze stosowania koncizumabu z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia tych powikłań.

Wpływ koncizumabu na testy krzepnięcia

Terapia koncizumabem nie powoduje klinicznie istotnych zmian w standardowych pomiarach parametrów krzepnięcia, w tym w czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) i czasie protrombinowym (PT).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,25 mg polisorbata 80 w każdym ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Przeprowadzono badanie toksyczności dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi z zastosowaniem rFVIIa u małp cynomolgus leczonych koncizumabem. Nie zaobserwowano objawów zakrzepicy ani innych działań niepożądanych u małp z prawidłową krzepliwością po dodaniu trzech kolejnych dawek rFVIIa, łącznie poniżej 1 mg/kg rFVIIa, do koncizumabu w stanie równowagi, patrz punkt 5.3.

Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi przeprowadzono *in vitro* i *ex vivo* z zastosowaniem rFVIIa, aPCC, rFVIII lub rFIX z wykorzystaniem krwi pacjentów z hemofilią stosujących leczenie profilaktyczne koncizumabem. W badaniach tych nie wykazano klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Wskazówki dotyczące stosowania leków omijających w leczeniu epizodów krwawienia przebijającego u pacjentów stosujących profilaktykę koncizumabem, patrz punkt 4.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/metody antykoncepcji u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące koncizumab powinny stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania koncizumabu oraz przez 7 tygodni po zakończeniu leczenia. Lekarz prowadzący powinien ocenić korzyści i ryzyko zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaną metodą antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania koncizumabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu koncizumabu na reprodukcję. Nie wiadomo, czy koncizumab może powodować uszkodzenie płodu w przypadku podawania kobietom w ciąży, ani czy może zaburzać zdolności rozrodcze. Koncizumab należy stosować w okresie ciąży wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy koncizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią noworodka. Potem, koncizumab może być stosowany w okresie karmienia piersią, w razie potrzeb klinicznych.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność, patrz punkt 5.3. Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. W związku z tym nieznany jest wpływ koncizumabu na płodność mężczyzn ani kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Alhemo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa koncizumabu opiera się na danych z badań klinicznych. Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych z koncizumabem były zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (0,9%) i nadwrażliwość (0,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe zestawienie działań niepożądanych jest oparte na zbiorczych danych z badań klinicznych NN7415-4159 (faza Ib), NN7415-4310 (faza II), NN7415-4255 (faza II), NN7415-4311 (faza III) i NN7415-4307 (faza III), w ramach których łącznie 320 mężczyzn chorujących na hemofilię typu A powikłaną lub nie inhibitorem albo hemofilię typu B powikłaną lub nie inhibitorem otrzymało co najmniej jedną dawkę koncizumabu jako rutynowe leczenie profilaktyczne. Pacjenci byli ekspozowani na działanie produktu przez łącznie 411 lat ekspozycji.

Przedstawiona poniżej tabela została opracowana zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (Klasyfikacja układów i narządów z preferowaną terminologią). Częstość występowania została zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością, patrz Tabela 2.

Tabela 2 Działania niepożądane pochodzące ze zbiorczych danych z badań klinicznych z koncizumabem

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
Zaburzenia naczyniowe	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Niezbyt często

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
---	---------------------------------	---------------

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas badań klinicznych ze stosowaniem dawek wielokrotnych zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Najczęściej zgłaszanymi objawami były rumień w miejscu wstrzyknięcia (5,9%), zasinienie w miejscu wstrzyknięcia (4,4%) i krwiak w miejscu wstrzyknięcia (4,1%). Większość zgłoszonych reakcji miało łagodne nasilenie.

Dzieci i młodzież

78 uczestników badania klinicznego było w wieku nastoletnim (≥ 12 do < 18 lat). Profil bezpieczeństwa u młodzieży i osób dorosłych był podobny i zgodny z przewidywanym w określonej grupie wiekowej.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności koncizumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące przedawkowania koncizumabu są ograniczone. Zgłaszano przypadki podania dawki 5-krotnie większej niż zamierzona, nie mające skutków klinicznych. Przypadkowe przedawkowanie może prowadzić do nadkrzepliwości. W takim przypadku pacjenci powinni zgłosić się do lekarza w celu objęcia obserwacją.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie; kod ATC: B02BX10.

Mechanizm działania

Koncizumab jest przeciwciałem przeciwko inhibitorowi szlaku czynnika tkankowego (anty-TFPI). Inhibitor szlaku czynnika tkankowego (TFPI) jest inhibitorem czynnika Xa (FXa). Wiązanie koncizumabu z TFPI zapobiega hamowaniu FXa przez TFPI. Zwiększona aktywność FXa przedłuża wstępną fazę krzepnięcia i umożliwia wytworzenie wystarczającej ilości trombiny w celu utrzymania skutecznej hemostazy. Koncizumab działa niezależnie od czynnika VIII i czynnika IX.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu NN7415-4311 średnia ilość wolnego TFPI (niezwiązanego z koncizumabem TFPI w osoczu) u pacjentów stosujących profilaktykę z zastosowaniem koncizumabu zmniejszyła się o 87%

w ciągu 24 godzin po podaniu dawki nasycającej koncizumabu i pozostawała stabilna na przestrzeni czasu. Koncizumab przywrócił zdolność wytwarzania trombiny, co odzwierciedlało średnie szczytowe stężenie trombiny mieszczące się w zakresie wartości dla prawidłowego osocza i odsetek 94% pacjentów ze szczytowym stężeniem trombiny mieszczącym się w zakresie właściwym dla prawidłowego osocza (26–147 nM) w dniu odcięcia danych po 56 tygodniach. Umiarkowanie podwyższone maksymalne stężenie trombiny występowało przejściowo u 37,6% pacjentów bez towarzyszących kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Hemofilia A i B powikłana inhibitorem (HAwI i HBwI) u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej (NN7415-4311)

Badanie NN7415-4311 było międzynarodowym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem fazy III mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania koncizumabu w profilaktyce epizodów krwawienia, z udziałem 91 dorosłych (58 z HAwI i 33 z HBwI) i 42 nastoletnich (22 z HAwI i 20 z HBwI) mężczyzn z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem.

Badanie składało się z 4 grup, w tym dwóch nierandomizowanych:

- Grupy 1. i 2.: 52 pacjentów stosujących wcześniej leczenie doraźnie zostało zrandomizowanych do grupy niestosującej leczenia profilaktycznego (leczenie doraźne lekami omijającymi; grupa 1.) lub grupy stosującej profilaktykę koncizumabem (grupa 2.); byli to pacjenci z ≥ 6 leczonymi krwawieniami w ciągu ostatnich 24 tygodni lub ≥ 12 leczonymi krwawieniami w ciągu ostatnich 52 tygodni przed badaniem przesiewowym lub pacjenci, którzy zostali przeniesieni z badania NN7415-4322.
- Grupy 3. i 4.: 81 dodatkowych pacjentów (53 z HAwI i 28 z HBwI) stosujących profilaktykę koncizumabem.

W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku ≥ 12 lat, o masie ciała > 25 kg, z wrodzoną hemofilią typu A lub B o dowolnym nasileniu, z udokumentowaną obecnością inhibitora ($\geq 0,6$ j.B.), którym przepisano leki omijające lub którzy wymagali leczenia omijającego w ciągu 24 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe.

Pacjenci stosowali leczenie w schemacie dawkowania zgodnym z zalecanym w ChPL.

Głównym celem badania było porównanie wpływu profilaktyki z zastosowaniem koncizumabu z niestosowaniem profilaktyki (leczenie na żądanie lekami omijającymi) pod względem zmniejszenia liczby epizodów krwawienia u osób dorosłych i młodzieży z hemofilią typu A lub B powikłaną inhibitorem (patrz Tabela 3). Przy zastosowaniu ujemnego modelu dwumianowego, współczynnik rocznej częstości krwawień (ang. *annualised bleeding rate*, ABR) oszacowano na 0,14 ($p < 0,001$), co odpowiada zmniejszeniu ABR o 86% u pacjentów stosujących profilaktykę koncizumabem w porównaniu z pacjentami niestosującymi profilaktyki. W dodatkowej analizie uwzględniającej wszystkie dostępne dane, z zastosowaniem podejścia zgodnego z zamiarem leczenia (ang. *intention to treat*, ITT) szacunkowy współczynnik ABR wynosił 0,20 (95% CI [0,09; 0,45], $p < 0,001$).

Dodatkowo obliczono liczbę pacjentów, u których nie wystąpiło krwawienie.

Medianę wartości ABR i liczbę pacjentów, u których nie wystąpiło krwawienie przedstawiono w Tabeli 3.

Analizę skuteczności przeprowadzono również, kiedy wszyscy pacjenci z grup 2., 3. i 4. zakończyli co najmniej 56-tygodniowy okres leczenia; jej wyniki były spójne z wynikami przedstawionymi w Tabeli 3.

Tabela 3 Roczna częstość krwawień podczas stosowania profilaktyki koncizumabem w porównaniu z niestosowaniem profilaktyki u pacjentów z hemofilią typu A powikłaną inhibitorem lub hemofilią typu B powikłaną inhibitorem, w wieku ≥ 12 lat (badanie NN7415-4311, grupy 1. i 2.)

	HAwI i HBwI z profilaktyką koncizumabem N=33	HAwI i HBwI bez profilaktyki N=19	Współczynnik ABR [95% CI]
Leczone krwawienia samoistne i pourazowe			
Szacunkowy średni ABR [95% CI]	2,1 [1,32; 3,46]	14,8 [8,96; 24,35]	0,14 [0,07; 0,29] P < 0,001
Mediana (min.; maks.) ABR	0,00 (0,0; 66,4)	9,76 (0,0; 94,7)	
# liczba pacjentów bez epizodów krwawienia, którzy ukończyli 24 tygodnie leczenia (%)	17 (51,5%)	1 (5,3%)	
# liczba pacjentów bez epizodów krwawienia, którzy nie ukończyli 24 tygodni leczenia (%)	4 (12,1%)	1 (5,3%)	
Leczone krwawienia dostawowe			
Szacunkowy średni ABR [95% CI]	1,7 [1,00; 2,97]	11,4 [6,60; 19,68]	0,15 [0,07; 0,32]
Leczone krwawienia do stawów docelowych			
Szacunkowy średni ABR [95% CI]	1,4 [0,40; 4,80]	6,8 [2,00; 22,87]	0,21 [0,04; 1,17]
Leczone i nieleczone krwawienia			
Szacunkowy średni ABR [95% CI]	5,2 [3,43; 8,02]	15,8 [9,59; 26,10]	0,33 [0,17; 0,64]

– liczba; HAwI – hemofilia A powikłana inhibitorem; HBwI – hemofilia B powikłana inhibitorem; ABR – roczna częstość krwawień; Definicje krwawień były zgodne z kryteriami Światowej Federacji Hemofilii [World Federation of Haemophilia]. Skuteczność oceniano u pacjentów z hemofilią typu A i B powikłaną inhibitorem, gdy wszyscy pacjenci z grupy 1. i grupy 2. ukończyli główną część badania (odpowiednio: co najmniej 24 tygodnie lub co najmniej 32 tygodnie) poprzez porównanie liczby leczonych epizodów krwawienia pomiędzy grupą stosującą profilaktyczne leczenie koncizumabem (grupa 2.) a grupą niestosującą leczenia profilaktycznego (grupa 1.).

Szacunkowe średnie wartości ABR i powiązane wartości współczynników ABR ustalono przy użyciu ujemnego modelu dwumianowego z analizą liczby krwawień u pacjenta stanowiącą funkcję randomizowanego schematu leczenia, rodzaju hemofilii (HAwI lub HBwI) i częstości występowania krwawień (< 9 lub ≥ 9 epizodów krwawienia w ciągu 24 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe) oraz logarytmu długości okresu obserwacji uwzględnionych jako przesunięcie w modelu obserwacji. Szacowane średnie ABR są szacunkami marginalnymi opartymi na rozkładzie współzmiennych obecnych w badanej populacji. Model uwzględnia wszystkich zrandomizowanych pacjentów i stosowanie terapii pomocniczej. Model statystyczny dotyczący leczonych krwawień do stawów docelowych został zastosowany wyłącznie u pacjentów, u których występowały one na początku badania.

Podwyższone wartości laboratoryjne D-dimerów fibryny i fragmentów 1 + 2 protrombiny

W badaniach ze stosowaniem dawek wielokrotnych zgłaszano podwyższone stężenia D-dimerów fibryny i fragmentów 1 + 2. Stężenie koncizumabu w osoczu jest dodatnio skorelowane ze stężeniem D-dimerów fibryny i fragmentów 1 + 2 protrombiny, co wskazuje na hemostatyczne działanie koncizumabu.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian dotyczących fibrynogenu, antytrrombiny ani płytek krwi.

Leczenie krwawień przebijających w badaniach klinicznych

Przy stosowaniu schematu dawkowania koncizumabu oraz wytycznych dotyczących postępowania w przypadku krwawień przebijających opisanych w punkcie 4.2 krwawienia były skutecznie i bezpiecznie leczone bez występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Bezpieczeństwo

stosowania i skuteczność jednoczesnego stosowania profilaktycznego schematu dawkowania koncizumabu i leczenia krwawień przebijających potwierdzono w badaniu NN7415-4311. Łącznie 408 epizodów krwawienia leczono rFVIIa (większość) i produktem FEIBA (≥ 56 tygodni w grupach leczonych koncizumabem).

Immunogenność

W odpowiednich okresach stosowania leczenia w badaniach: NN7415-4159 (11 tygodni), NN7415-4310 i NN7415-4255 (≥ 76 tygodni), NN7415-4311 (≥ 56 tygodni w grupach leczonych koncizumabem) i NN7415-4307 (≥ 32 tygodnie w grupach leczonych koncizumabem) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw koncizumabowi uzyskało 68 z 320 pacjentów leczonych koncizumabem (21,3%), z czego 17 pacjentów (5,3%) uzyskało dodatni wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących *in vitro*. U 1 (1,5%) spośród 68 pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciw koncizumabowi, występowaniu przeciwciał neutralizujących *in vitro* towarzyszyło przywrócenie stężenia wolnego TFPI. U pozostałych 67 pacjentów (98,5%) nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu przeciwciał na farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność koncizumabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań koncizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wrodzonej hemofilii A powikłanej inhibitorem oraz w leczeniu wrodzonej hemofilii B powikłanej inhibitorem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że ogólnoustrojowa ekspozycja na koncizumab, mierzona na podstawie AUC i C_{max} , zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawki w sposób większy niż proporcjonalny do dawki. Ta nieliniowość farmakokinetyki jest skutkiem dużego powinowactwa produktu leczniczego do miejsc wiążących (ang. *target-mediated drug disposition*, TMDD), które występuje, gdy koncizumab wiąże się z TFPI zakotwiczonym w komórkach śródbłonna, a następnie kompleks lek-miejsce wiązania jest eliminowany. Jest to proces nasycalny, a zakres eliminacji koncizumabu przez TMDD zależy od ilości TFPI zakotwiczonego w komórkach śródbłonna. Powoduje to szybką eliminację/wysoki klirens przy małych stężeniach koncizumabu (kiedy dominuje nieliniowy szlak eliminacji) i wolniejszą eliminację/nizszy klirens przy większych stężeniach koncizumabu (kiedy dominuje liniowy szlak eliminacji).

Ekspozycja na koncizumab była podobna w hemofilii A i hemofilii B powikłanych inhibitorem.

Średnie geometryczne stężenia koncizumabu w stanie równowagi w tygodniu 24. przedstawiono w Tabeli 4. Stężenie w osoczu przed podaniem dawki (stężenie minimalne) pozostawało stabilne przez 56 tygodni leczenia.

Tabela 4 Stężenie koncizumabu w stanie równowagi przy 24-godzinnym odstępie dawkowania w tygodniu 24. (NN7415-4311)

Parametry	Wszystkie dawki podtrzymujące N=99*
$C_{max,ss}$ (ng/ml), średnia geometryczna (CV)	1167,1 (1,3)
$C_{trough,ss}$ (ng/ml), średnia geometryczna (CV)	665,4 (2,2)
Współczynnik C_{max} / C_{trough} , średnia (SD)	2,2 (5,2)

$C_{max,ss}$ = maksymalne stężenie w osoczu w stanie równowagi.

$C_{trough,ss}$ = stężenie w osoczu przed podaniem dawki (minimalne) w stanie równowagi.

* w schemacie dawkowania koncizumabu.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 0,05-3 mg/kg koncizumabu uczestnikom zdrowym oraz chorym na hemofilię, czas do uzyskania maksymalnego stężenia koncizumabu w osoczu (t_{max}) mieścił się w zakresie od 8 godzin do 99 godzin (4,1 dnia).

Metabolizm

Koncizumab należy do przeciwciał, które podobnie jak inne duże białka są katabolizowane głównie w drodze lizosomalnej proteolizy do aminokwasów, które są następnie wydalane lub ponownie wykorzystywane przez organizm. Przewiduje się, że koncizumab podlega temu szlakowi katabolicznemu, zarówno w odniesieniu do nieliniowego szlaku eliminacji za pośrednictwem TMDD, jak i dla liniowego szlaku eliminacji za pośrednictwem powszechnego dla przeciwciał wiązania z receptorem Fc.

Eliminacja

W eliminacji koncizumabu biorą udział zarówno szlaki liniowe, jak i nieliniowe. Końcowy okres półtrwania u osób zdrowych i chorych na hemofilię po podskórnym podaniu dawki pojedynczej 0,25–3 mg/kg mieścił się w zakresie od 39 godzin (1,6 dnia) do 195 godzin (8,1 dnia). Przy stężeniach w stanie równowagi, kiedy dominująca staje się eliminacja liniowa, całkowity okres półtrwania może być dłuższy.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek

Wiek nie miał wpływu na ekspozycję na koncizumab u pacjentów z hemofilią typu A lub B powikłaną inhibitorem. Wiek badanej populacji mieścił się w zakresie od 12 do 61 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące zaburzeń czynności nerek. Czterech spośród 112 pacjentów leczonych koncizumabem zgodnie ze schematem dawkowania w badaniu NN7415-4311 miało łagodne zaburzenia czynności nerek (eGFR pomiędzy 60 a 90 ml/min/1,73 m²), a jeden pacjent miał umiarkowane zaburzenia czynności nerek (eGFR pomiędzy 30 a 60 ml/min/1,73 m²) w czasie podawania dawki nasycającej. Nie zaobserwowano wpływu na ekspozycję na koncizumab. Brak dostępnych danych dotyczących ciężkiego zaburzenia czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych lub ograniczone dane dotyczące zaburzeń czynności wątroby. Czterech spośród 112 pacjentów leczonych koncizumabem zgodnie ze schematem dawkowania w badaniu NN7415-4311 miało podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (AlAT lub AspAT \geq 1,5-krotności GGN) w czasie podawania dawki nasycającej. Nie zaobserwowano wpływu na ekspozycję na koncizumab.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W 52-tygodniowym badaniu toksykologicznym na małpach cynomolgus podczas podawania podskórnego dawek \geq 1 mg/kg/dobę (co odpowiada 300-krotnej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h}) zaobserwowano indukowane farmakologicznie wytwarzanie skrzeplin.

Rakotwórczość

Nie prowadzono badań na zwierzętach oceniających wpływ rakotwórczy koncizumabu ani oceniających genotoksyczność tego leku.

Płodność

W 26-tygodniowym badaniu toksyczności u dojrzałych płciowo samców i samic małp cynomolgus nie wykazano wpływu koncizumabu podawanego podskórnie w dawkach sięgających 9 mg/kg/dobę (co odpowiada 3400-krotności ekspozycji u ludzi, na podstawie AUC_{0-24h}) na płodność (wielkość jąder, czynność nasienia ani czas trwania cyklu menstruacyjnego) ani na spowodowanie jakichkolwiek zmian w męskich lub żeńskich narządach płciowych.

Teratogenność

Brak dostępnych danych dotyczących potencjalnego niepożądanego wpływu koncizumabu na rozwój zarodka i płodu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

W trwającym 28 dni badaniu toksyczności dotyczącym interakcji z innymi lekami u małp cynomolgus, którym podawano codziennie 1 mg/kg koncizumabu w celu osiągnięcia stanu równowagi, zwierzętom podawano trzy kolejne dawki dożyłne do maksymalnie 1 mg/kg rFVIIa w odstępach 2-godzinnych. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych przy ekspozycji na koncizumab opowiadającej 200-krotności ekspozycji u ludzi, na podstawie AUC_{0-24h} .

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorowodorek L-argininy
L-histydyna
Sodu chlorek
Sacharoza
Polisorbat 80
Fenol
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym użyciem

3 lata.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać w temperaturze do 30 °C lub w lodówce przez okres maksymalnie 4 tygodni.

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną podczas użytkowania przez 28 dni w temperaturze 30 °C lub w lodówce. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy po pierwszym otwarciu może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni w temperaturze 30 °C lub w lodówce. Za zastosowanie innego czasu i warunków przechowywania podczas użytkowania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego lodówki.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z założoną nasadką w celu ochrony roztworu przed światłem.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony bez założonej igły. Zapewnia to dokładne dawkowanie i zapobiega zanieczyszczeniu, zakażeniu i wyciekowi.

Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego lodówki.

Produkt leczniczy Alhemo należy chronić przed wysoką temperaturą i światłem, i nie należy go przechowywać w bezpośrednim świetle słonecznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Alhemo jest dostępny w przenośnym, wielodawkowym, jednorazowego użytku, wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym zawierającym szklany wkład 1,5 ml lub 3 ml umieszczony we wstrzykiwaczu typu pen wykonanym z plastikowych elementów i metalowych sprężyn. Na spodzie wkład jest zamknięty gumowym krążkiem, a na szczycie laminowanym gumowym krążkiem z aluminiowym kapslem. Krążki gumowe nie są wykonane z naturalnej gumy lateksowej.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest zapakowany w pudełko tekturowe. Produkt leczniczy Alhemo jest dostępny w opakowaniach o następujących wielkościach, a przycisk podawania dawki i oprawka wkładu wstrzykiwacza typu pen są oznaczone różnymi kolorami w zależności od mocy:

- 15 mg/1,5 ml (niebieski): Opakowanie jednostkowe zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony a opakowania zbiorcze zawierają 5 (5 opakowań po 1) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych;
- 60 mg/1,5 ml (brązowy): Opakowanie jednostkowe zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony a opakowania zbiorcze zawierają 5 (5 opakowań po 1) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych;
- 150 mg/1,5 ml (złoty): Opakowanie jednostkowe zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony a opakowania zbiorcze zawierają 5 (5 opakowań po 1) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych;
- 300 mg/3 ml (złoty): Opakowanie jednostkowe zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Igły do wstrzykiwań nie są dołączone do opakowania. Do podawania produktu leczniczego Alhemo przeznaczone są igły NovoFine Plus lub NovoFine o grubości 32 mm i długości 4 mm. W przypadku używania igieł o długości powyżej 4 mm należy stosować techniki wstrzykiwania, które minimalizują ryzyko wstrzyknięcia domięśniowego, np. wstrzykiwanie w luźno przytrzymywany fałd skóry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu poprawy komfortu wstrzyknięcia, jeśli produkt leczniczy był przechowywany w lodówce, można pozostawić go do osiągnięcia temperatury pokojowej. Nie wolno używać żadnych sztucznych źródeł ciepła.

Przed użyciem sprawdzić wizualnie wygląd roztworu. Produkt leczniczy Alhemo widoczny przez okienko wstrzykiwacza jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtego płynem i nie powinien zawierać widocznych cząstek stałych. Dopuszczalna jest obecność przezroczystych do białych cząstek białka.

Nie używać w przypadku zmiany barwy produktu leczniczego.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podania produktu leczniczego znajdują się w „Instrukcji użycia”.

Młodzież i szczupłych pacjentów należy poinstruować, aby stosowali techniki wstrzykiwania zmniejszające ryzyko wstrzyknięcia domięśniowego, np. wstrzykiwanie w luźno przytrzymywany fałd skóry.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1881/001
EU/1/24/1881/002
EU/1/24/1881/003
EU/1/24/1881/004
EU/1/24/1881/005
EU/1/24/1881/006
EU/1/24/1881/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 grudnia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.