

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALPROLIX 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ALPROLIX 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ALPROLIX 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ALPROLIX 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ALPROLIX 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ALPROLIX 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.  
ALPROLIX enthält nach der Rekonstitution ca. 250 I.E. (50 I.E./ml) humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.  
ALPROLIX enthält nach der Rekonstitution ca. 500 I.E. (100 I.E./ml) humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.  
ALPROLIX enthält nach der Rekonstitution ca. 1000 I.E. (200 I.E./ml) humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.  
ALPROLIX enthält nach der Rekonstitution ca. 2000 I.E. (400 I.E./ml) humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.  
ALPROLIX enthält nach der Rekonstitution ca. 3000 I.E. (600 I.E./ml) humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), Eftrenonacog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird unter Verwendung des Einstufen-Gerinnungstests gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von ALPROLIX beträgt 55–84 I.E./mg Protein.

Eftrenonacog alfa (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor IX, Fc-Fusionsprotein [rFIXFc]) besteht aus 867 Aminosäuren. Es ist ein Faktor-Produkt von hoher Reinheit und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer humanen embryonalen Nierenzelllinie (HEK-Zelllinie) ohne Verwendung jeglicher exogener Proteine menschlichen oder tierischen Ursprungs während der Zellkultur, der Aufreinigung oder endgültigen Formulierung, hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

0,3 mmol (6,4 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: lyophilisiertes, weißes bis cremefarbenes Pulver bzw. Kuchen.

Lösungsmittel: klare bis farblose Lösung.

pH: 6,5 bis 7,5

Osmolalität: 255 bis 345 mOsm/kg

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Hämophilie durchgeführt werden.

#### Überwachung der Behandlung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts- muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Wenn zur Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in den Blutproben der Patienten ein Einstufen-Gerinnungstest auf Basis der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) *in vitro* verwendet wird, können die Ergebnisse für die Faktor-IX-Aktivität im Plasma sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenzes als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden. Messungen mit einem Einstufen-Gerinnungstest auf Basis eines Kaolin-haltigen aPTT-Reagenzes liefern wahrscheinlich zu niedrige Aktivitätswerte.

#### Dosierung

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, Lokalisation und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, bezogen auf den derzeitigen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normale

menschliche Plasmaspiegel) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf den Internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) der Aktivität des rekombinanten Faktor-IX-Fc-Proteins entspricht dem Faktor-IX-Gehalt von 1 ml humanem Normalplasma.

#### Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an rekombinatem Faktor-IX-Fc basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor IX pro kg Körpergewicht die Faktor-IX-Aktivität im Plasma um 1 % der normalen Aktivität (I.E./dl) erhöht. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × erwünschter Faktor-IX-Anstieg (%) (I.E./dl) × [reziproke beobachtete Recovery (I.E./kg pro I.E./dl)]

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten. Ist zur Kontrolle der Blutung eine wiederholte Dosierung erforderlich, sollte die verlängerte Halbwertszeit von ALPROLIX berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2). Es ist nicht zu erwarten, dass die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Aktivität verzögert ist.

Bei den folgenden Blutungsereignissen sollte die Faktor-IX-Aktivität (in % des Normbereichs oder in I.E./dl) während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Plasmaspiegel abfallen. Tabelle 1 auf Seite 2 kann als Richtlinie für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

#### Prophylaxe

Bei der Langzeitprophylaxe gegen Blutungen sind die empfohlenen Behandlungsregimes zu Beginn entweder:

- 50 I.E./kg einmal wöchentlich, wobei die Dosis an das Ansprechen des Patienten angepasst wird, oder
- 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage, wobei das Dosierungsintervall an das Ansprechen des Patienten angepasst wird. Einige Patienten, die mit einem Behandlungsregime mit 10-tägigem Intervall gut eingestellt sind, können möglicherweise in einem Intervall von 14 oder mehr Tagen behandelt werden.

Die höchste zur Prophylaxe empfohlene Dosis ist 100 I.E./kg.

#### Ältere Patienten

Für Patienten ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosen oder häufigere Gaben notwendig sein. Die empfohlene Anfangsdosis ist 50–60 I.E./kg alle 7 Tage. Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene. Siehe Abschnitte 5.1 und 5.2.

Die höchste zur Prophylaxe empfohlene Dosis ist 100 I.E./kg.

Tabelle 1: Richtlinie für die Dosierung von ALPROLIX bei der Behandlung von Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-IX-Spiegel (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Behandlung (Tage)
<u>Blutung</u> Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20–40	Wiederholung der Injektion alle 48 Stunden, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerzen, gestillt oder eine Wundheilung erreicht ist.
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatomate	30–60	Wiederholung der Injektion alle 24 bis 48 Stunden bis zur Beseitigung des Schmerzzustandes und der akuten Beeinträchtigung.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Wiederholung der Injektion alle 8 bis 24 Stunden, bis der Patient außer Gefahr ist.
<u>Chirurgischer Eingriff</u> Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Bei Bedarf Wiederholung der Injektion nach 24 Stunden, bis eine Heilung eintritt <sup>1</sup> .
<u>Größere Eingriffe</u>	80–100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Injektion bei Bedarf alle 8 bis 24 Stunden bis zur adäquaten Wundheilung, anschließend Weiterbehandlung für mind. weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-IX-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl).

<sup>1</sup> Bei einigen Patienten und unter manchen Umständen kann das Dosierungsintervall auf bis zu 48 Stunden verlängert werden (pharmakokinetische Daten siehe Abschnitt 5.2).

#### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Bei Selbstverabreichung oder Verabreichung durch eine Betreuungsperson ist eine entsprechende Schulung erforderlich.

ALPROLIX wird über mehrere Minuten intravenös injiziert. Die Infusionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten und 10 ml/min nicht überschreiten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf ALPROLIX wurden berichtet. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Enggefühl im Brustbereich, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie aufgeklärt werden.

Im Falle eines anaphylaktischen Schocks muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen.

##### Inhibitoren

Nach wiederholter Behandlung mit humanen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkten sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (B.E.) quantifiziert werden sollten.

In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Inhibitors und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf die Anwesenheit eines Inhibitors untersucht werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter Faktor-IX-Behandlung aufweisen können.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor-IX-Produkte sollte die initiale Gabe von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter medizinischer Beobachtung erfolgen, so dass gegebenenfalls eine angemessene Therapie allergischer Reaktionen erfolgen kann.

##### Thromboembolie

Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen sollte bei der Anwendung von Faktor-IX-Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, postoperativen Patienten, Neugeborenen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren erfolgen, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In den genannten Fällen muss der Nutzen einer Behandlung mit ALPROLIX gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

##### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor-IX-Produkten das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

##### Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

##### Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Bei einer Behandlung mit mehreren Durchstechflaschen ist der Gesamtnatriumgehalt zu berücksichtigen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von ALPROLIX mit anderen Arzneimitteln berichtet. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit ALPROLIX durchgeführt. In einer Studie wurde die Plazentagängigkeit bei Mäusen untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Wegen des seltenen Auftretens von Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit. Daher sollte Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor. Fertilitätsstudien am Tier wurden mit ALPROLIX nicht durchgeführt.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ALPROLIX hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Selten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem,

brennendes und stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, keuchende Atmung) beobachtet, die in manchen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen können. In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren auf (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immunoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren und allergischen Reaktionen in der Anamnese vor.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor IX entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren, manifestiert sich der Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Es besteht ein potenzielles Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse nach der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten, wobei das Risiko bei weniger gut gereinigten Produkten höher ist. Die Verwendung weniger gut gereinigter Faktor-IX-Produkte wurde mit Fällen von Myokardinfarkt, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Venenthrombose und Lungenembolie in Zusammenhang gebracht. Bei hochgereinigten Faktor-IX-Produkten wurden thromboembolische Komplikationen nur selten beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Vorbehandelte Patienten (PTPs): Insgesamt 153 Patienten mit schwerer Hämophilie B wurden in klinischen Phase-III-Studien und einer Erweiterungsstudie beobachtet. Unerwünschte Ereignisse wurden über insge-

samt 561 Patientenjahre überwacht. Die Anzahl der Expositionstage betrug insgesamt 26.106 mit einem Medianwert von 165 (Intervall 1 bis 528) Expositionstagen pro Patient.

Zuvor unbehandelte Patienten (PUPs): Insgesamt 33 Patienten mit schwerer Hämophilie B wurden in einer klinischen Studie beobachtet. Unerwünschte Ereignisse wurden über insgesamt 57,51 Patientenjahre überwacht. Die Anzahl der Expositionstage betrug insgesamt 2.233 mit einem Medianwert von 76 (Intervall 1 bis 137) Expositionstagen pro Patient.

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC und Preferred Term Level) aufgeführt.

Die Häufigkeiten wurden entsprechend der nachfolgenden Konvention bewertet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien gemeldet bzw. im Rahmen der Anwendungsbeobachtung festgestellt wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im gesamten klinischen Studienprogramm trat bei einem (zuvor unbehandelten) Patienten in Studie IV ein niedriger Titer von Faktor-IX-Hemmkörpern in Verbindung mit Überempfindlichkeit auf (siehe Abschnitt 5.1). Nach der Markteinführung wurden die Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren und Überempfindlichkeit (einschließlich Anaphylaxie) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen. Informationen zum Umfang und der Altersstruktur der Sicherheitsdatenbank bei Kindern siehe Abschnitt 5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über in

**Deutschland**

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: www.pei.de

**Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5 1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>  
anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die Auswirkungen von Dosierungen, die über den für ALPROLIX empfohlenen Dosierungen liegen, wurden nicht beschrieben.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor IX,  
ATC-Code: B02BD04

Wirkmechanismus

Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 55.000 Dalton. Er ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor. Faktor IX wird durch den Faktor XIa auf dem intrinsischen Weg und durch den Faktor-VII-/Gewebefaktor-komplex auf dem extrinsischen Gerinnungsweg aktiviert. In Verbindung mit aktiviertem

Tabelle 2: Nebenwirkungen von ALPROLIX

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-IX-Inhibition	Häufig <sup>1</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit anaphylaktische Reaktion anaphylaktischer Schock	Häufig <sup>1</sup> Nicht bekannt Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Geschmacksstörung	Häufig Gelegentlich Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	orale Parästhesie Mundgeruch	Häufig Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	obstruktive Uropathie Hämaturie Nierenkolik	Häufig Gelegentlich Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Injektionsstelle Ermüdung Schmerzen an der Infusionsstelle	Häufig Gelegentlich Gelegentlich

<sup>1</sup> Die Häufigkeit bezieht sich auf das Auftreten in der Studie mit PUPs. Die beiden Ereignisse Faktor-IX-Inhibition und Überempfindlichkeit traten in Studie IV bei demselben PUP auf. Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.



Faktor VIII aktiviert der aktivierte Faktor IX den Faktor X. Dies führt zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das dann Fibrinogen in Fibrin umsetzt. Ein Gerinnsel wird gebildet.

Hämophilie B ist eine geschlechtsgebundene Erbkrankheit der Blutgerinnung, die auf einem Mangel an Faktor IX beruht. Als Folge davon kann es zu Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen kommen, die entweder spontan oder infolge von Unfällen oder chirurgischen Eingriffen entstehen können. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-IX-Plasmaspiegel angehoben, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-Mangels sowie eine Behebung der Blutungsneigungen ermöglicht wird.

ALPROLIX (Eftrenonacog alfa) ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestelltes langwirkendes, vollständig rekombinantes Fusionsprotein, das aus dem humanen Gerinnungsfaktor IX und der kovalent daran gebundenen Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 besteht.

Die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor. Dieser Rezeptor wird lebenslang exprimiert und ist Teil eines natürlichen Mechanismus, bei dem Immunglobuline vor einem lysosomalen Abbau geschützt werden und wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt werden können, was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von ALPROLIX wurde in zwei multinationalen, unblindeten, pivotalen Studien bei vorbehandelten Patienten (PTPs) untersucht: eine Phase-3-Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen, bezeichnet als Studie I, und eine pädiatrische Phase-3-Studie, bezeichnet als Studie II (siehe Kinder und Jugendliche). Die Sicherheit und Wirksamkeit von ALPROLIX wurden außerdem bei zuvor unbehandelten Patienten (PUPs) mit schwerer Hämophilie B untersucht (Studie IV); siehe Kinder und Jugendliche.

In Studie I wurde die Wirksamkeit zweier prophylaktischer Behandlungsregimes (festes wöchentliches Dosierungsintervall mit einer Dosis von 50 I.E./kg und individualisiertes Dosierungsintervall mit 100 I.E./kg beginnend alle 10 Tage) jeweils mit einer Bedarfstherapie verglichen. Insgesamt wurden 123 vorbehandelte männliche Patienten (12 bis 71 Jahre alt) mit schwerer Hämophilie B ( $\leq 2\%$  der endogenen FIX-Aktivität) in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit ALPROLIX behandelt und bis zu 77 Wochen lang beobachtet.

Von den 123 Patienten, die Studie I abschlossen, wurden 93 in Studie III (Erweiterungsstudie) aufgenommen und über eine mediane Dauer von insgesamt 6,5 Jahren nachbeobachtet.

Es sollte beachtet werden, dass die annualisierten Blutungsraten (*Annualised Bleeding Rates*, ABR) nicht vergleichbar sind zwischen verschiedenen Faktor-Konzen-

traten und zwischen verschiedenen klinischen Studien.

#### Prophylaxe mit festem wöchentlichem und individualisiertem Dosierungsintervall

Die mediane Wochendosis betrug bei Patienten im Arm mit festem wöchentlichem Dosierungsintervall der Studie I 45,17 I.E./kg (Interquartilsabstand [*Interquartile Range*, IQR] 38,1–53,7). Die entsprechenden medianen ABR betragen bei den hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbaren Patienten 2,95 (IQR: 1,01–4,35) und blieben im Verlauf der Studie III ähnlich (1,85 [IQR: 0,76–4,0]). Die Patienten in Studie III wiesen eine mediane Anzahl von 0,38 (IQR: 0,00–1,43) spontanen Gelenkblutungen auf.

Bei den Patienten im Arm mit individualisiertem Dosierungsintervall der Studie I betrug das mediane Dosierungsintervall 12,53 Tage (IQR: 10,4–13,4). Die entsprechende mediane ABR betrug 1,38 (IQR: 0,00–3,43) und blieb im Verlauf der Studie III ähnlich (1,85 [IQR: 0,76–4,0]).

Bei beiden prophylaktischen Behandlungsregimes waren Dosierungsintervalle und Faktorverbrauch in Studie III (Erweiterungsstudie) ähnlich wie in Studie I.

Bei 42 % der Patienten unter individualisierter Prophylaxe und 23,0 % der Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe traten keine Blutungsereignisse auf. Der Anteil an Patienten mit  $\geq 1$  Zielgelenk zu Studienbeginn war bei der Prophylaxe mit individualisiertem Dosierungsintervall geringer als bei der wöchentlichen Prophylaxe (27,6 % bzw. 57,1 %).

#### Behandlung von Blutungen

Von den 636 in Studie I beobachteten Blutungsereignissen konnten 90,4 % mit einer Injektion und insgesamt 97,3 % mit 2 oder weniger Injektionen kontrolliert werden. Die mediane durchschnittliche Dosis pro Injektion zur Behandlung einer Blutungsereignisse betrug 46,07 (IQR: 32,86–57,03) I.E./kg. Die mediane Gesamtdosis zur Behandlung einer Blutungsereignisse betrug 51,47 I.E./kg (IQR: 35,21–61,73) im Prophylaxe-Arm mit wöchentlichem Dosierungsintervall, 49,62 I.E./kg (IQR: 35,71–94,82) im Prophylaxe-Arm mit individualisiertem Dosierungsintervall und 46,58 I.E./kg (IQR: 33,33–59,41) im Arm mit Bedarfstherapie.

#### Perioperative Behandlung (chirurgische Prophylaxe)

In Studie I und Studie III wurden an 22 Patienten (21 Erwachsene und Jugendliche und 1 pädiatrischer Patient < 12 Jahre) insgesamt 35 große chirurgische Eingriffe durchgeführt und beurteilt. Von diesen 35 großen chirurgischen Eingriffen war bei 28 Eingriffen (80,0 %) eine präoperative Einzeldosis zur Aufrechterhaltung der Hämostase während des Eingriffs erforderlich. Die mediane durchschnittliche Dosis pro Injektion zur Erhaltung der Hämostase während des Eingriffs betrug 94,7 I.E./kg (Bereich: 49 bis 152 I.E./kg). Die Gesamtdosis am Tag des Eingriffs reichte von 49 bis 341 I.E./kg, und die Gesamtdosis über den 14-tägigen perioperativen Zeitraum reichte von 60 bis 1.947 I.E./kg.

Das hämostatische Ansprechen wurde bei 100 % der großen chirurgischen Eingriffe als ausgezeichnet oder gut beurteilt.

#### Kinder und Jugendliche

In Studie II wurden insgesamt 30 vorbehandelte männliche pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B ( $\leq 2\%$  der endogenen FIX-Aktivität) eingeschlossen. Die Patienten waren jünger als 12 Jahre alt (15 waren < 6 Jahre alt und 15 waren 6 bis < 12 Jahre alt). Alle Patienten wurden mit ALPROLIX behandelt und bis zu 52 Wochen lang beobachtet.

Alle 30 Patienten erhielten ALPROLIX nach einem Prophylaxe-Dosierungsschema beginnend mit 50–60 I.E./kg alle 7 Tage, mit einer Anpassung der Dosis bis maximal 100 I.E./kg und einem Dosierungsintervall von mindestens ein- bis höchstens zweimal wöchentlich. Von den 30 Patienten, die Studie II abschlossen, wurden 27 in Studie III (Erweiterungsstudie) aufgenommen. Die mediane Verweildauer in Studie II+III betrug 2,88 Jahre mit einer medianen Anzahl von 166 Expositionstagen.

In Studie IV wurden 33 zuvor unbehandelte Patienten (PUPs) im Kindes- und Jugendalter mit schwerer Hämophilie B ( $\leq 2\%$  endogene FIX-Aktivität) eingeschlossen. Das mediane Alter bei Einschluss in die Studie war 0,6 Jahre (Bereich: 0,08 bis 2 Jahre); 78,8 % der Teilnehmer waren unter 1 Jahr alt. Die mediane Dauer der Behandlung mit ALPROLIX betrug insgesamt 83,01 Wochen (Bereich: 6,7 bis 226,7 Wochen), mit einer medianen Anzahl von insgesamt 76 Expositionstagen (Bereich: 1 bis 137 Tage).

#### Prophylaxe mit individualisiertem Behandlungsregime

In Studie II betrug die mediane durchschnittliche Wochendosis von ALPROLIX 59,40 I.E./kg (Interquartilsabstand 52,95 bis 64,78 I.E./kg) für Patienten < 6 Jahre und 57,78 I.E./kg (Interquartilsabstand 51,67 bis 65,01 I.E./kg) für Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren. Das mediane Dosierungsintervall betrug insgesamt 6,99 Tage (Interquartilsabstand 6,94 bis 7,03). Es gab keine Unterschiede zwischen den medianen Dosierungsintervallen der beiden Altersgruppen. Mit Ausnahme eines Patienten, dessen letzte verschriebene Dosis 100 I.E./kg alle 5 Tage betrug, lagen die letzten verschriebenen Dosen bei den anderen 29 Patienten bei bis zu 70 I.E./kg alle 7 Tage. Bei 33 % der pädiatrischen Patienten traten keine Blutungsereignisse auf. Dosierungsintervalle und Faktorverbrauch waren in Studie III ähnlich wie in Studie II.

Die medianen annualisierten Blutungsraten bei hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbaren Patienten unter 12 Jahren der Studie II betragen 1,97 (Interquartilsabstand 0,00 bis 3,13) und blieben im Verlauf der Studie III (Erweiterungsstudie) ähnlich.

Bei den PUPs (Studie IV) betrug die mediane durchschnittliche Wochendosis ALPROLIX 57,96 I.E./kg (Interquartilsabstand 52,45 bis 65,06 I.E./kg), und das mediane Dosierungsintervall betrug 7 Tage (Interquartilsabstand 6,95 bis 7,12 Tage). Dosierungsintervalle und Faktorverbrauch waren in Studie IV

ähnlich wie in Studie II und III. Von den PUPs, die eine Prophylaxe erhielten, hatten 8 (28,6%) keine Blutungsepisoden. Die mediane ABR von allen Teilnehmern unter Prophylaxe betrug 1,24 (Interquartilsabstand 0,0 bis 2,49).

**Behandlung von Blutungsepisoden**

Von den 60 in Studie II beobachteten Blutungsereignissen konnten 75% mit einer Injektion und insgesamt 91,7% der Blutungsepisoden mit 2 oder weniger Injektionen kontrolliert werden. Die mediane durchschnittliche Dosis pro Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode betrug 63,51 (Interquartilsabstand 48,92 bis 99,44) I.E./kg. Die mediane Gesamtdosis zur Behandlung einer Blutungsepisode betrug 68,22 I.E./kg (Interquartilsabstand 50,89 bis 126,19).

Von den 58 Blutungsereignissen bei PUPs unter Prophylaxe in Studie IV konnten 87,9% mit 1 Injektion unter Kontrolle gebracht werden und insgesamt 96,6% mit 2 Injektionen oder weniger. Die mediane durchschnittliche Dosis pro Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode betrug 71,92 I.E./kg (Interquartilsabstand 52,45 bis 100,81 I.E./kg). Die mediane Gesamtdosis zur Behandlung einer Blutungsepisode betrug 78,74 I.E./kg (Interquartilsabstand 53,57 bis 104,90 I.E./kg).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Alle pharmakokinetischen Studien mit ALPROLIX wurden bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie B durchgeführt. Die in diesem Abschnitt präsentierten Daten wurden mit dem Einstufen-Gerinnungstest unter Verwendung eines auf Kieselgel basierten und gegen Faktor-IX-Plasmastandards kalibrierten aPTT-Reagenzes ermittelt.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden an 22 Patienten (≥ 19 Jahre) untersucht, die ALPROLIX (rFIXFc) erhielten. Nach einer Auswaschphase von mindestens 120 Stunden (5 Tage) erhielten die Patienten eine Einzeldosis von 50 I.E./kg. Pharmakokinetische Proben wurden vor der Dosisgabe und anschließend an 11 Zeitpunkten bis zu 240 Stunden (10 Tage) nach der Dosisgabe entnommen. Die pharmakokinetischen Parameter der nicht kompartimentellen Analyse nach einer Dosis von 50 I.E./kg ALPROLIX sind in Tabelle 3 gezeigt.

Die Eliminationshalbwertszeit (82 Stunden) wird durch die Fc-Region beeinflusst, was in Tiermodellen auf die Recyclingwege des neonatalen Fc-Rezeptors zurückgeführt wurde.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter von ALPROLIX (Dosis von 50 I.E./kg)

Pharmakokinetische Parameter <sup>1</sup>	ALPROLIX (95%-KI)
	n = 22
Inkrementelle Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)	0,92 (0,77 – 1,10)
AUC/Dosis (I.E. * h/dl pro I.E./kg)	31,58 (28,46 – 35,05)
C <sub>max</sub> (I.E./dl)	46,10 (38,56 – 55,11)
CL (ml/h/kg)	3,17 (2,85 – 3,51)
t <sub>1/2</sub> (h)	77,60 (70,05 – 85,95)
t <sub>1/2α</sub> (h) <sup>2</sup>	5,03 (3,20 – 7,89)
t <sub>1/2β</sub> (h) <sup>2</sup>	82,12 (71,39 – 94,46)
MRT (h)	95,82 (88,44 – 106,21)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	303,4 (275,1 – 334,6)
Dauer bis 1% (Tage) <sup>2</sup>	11,22 (10,20 – 12,35)

<sup>1</sup> Die pharmakokinetischen Parameter sind als geometrischer Mittelwert (95%iges KI) angegeben

<sup>2</sup> Diese pharmakokinetischen Parameter stammen aus der kompartimentellen Analyse.

**Abkürzungen:** KI = Konfidenzintervall; C<sub>max</sub> = maximale Aktivität; AUC = Fläche unter der Kurve aus der FIX-Aktivität gegen die Zeit; t<sub>1/2</sub> = terminale Halbwertszeit; t<sub>1/2α</sub> = Verteilungshalbwertszeit; t<sub>1/2β</sub> = Eliminationshalbwertszeit; CL = Clearance; V<sub>ss</sub> = Verteilungsvolumen im Steady State; MRT = mittlere Verweildauer.

Anhand der Daten zur FIX-Aktivität bei 161 Patienten aller Altersstufen (2–76 Jahre) mit einem Körpergewicht zwischen 12,5 und 186,7 kg aus drei klinischen Studien (12 Patienten einer Studie der Phase 1/2a, 123 Patienten aus Studie I und 26 Patienten aus Studie II) wurde ein populationskinetisches Modell entwickelt. Die geschätzte CL bei einem typischen 70 kg schweren Erwachsenen beträgt 2,30 dl/h, das Steady-State-Verteilungsvolumen beträgt 194,8 dl. Das beobachtete mittlere (SD) Aktivitäts-Zeit-Profil nach einer Einzeldosis ALPROLIX bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist nachstehend dargestellt (Tabelle 4).

**Kinder und Jugendliche**

Die pharmakokinetischen Parameter von ALPROLIX wurden in Studie I für Jugendliche (pharmakokinetische Probenahme vor der Dosisgabe und an mehreren Zeitpunkten bis zu 336 Stunden [14 Tage] nach der Dosisgabe) und in Studie II für Kinder (pharmakokinetische Probenahme vor der Dosisgabe und an 7 Zeitpunkten bis zu 168 Stunden [7 Tage] nach der Dosisgabe) bestimmt. Die mit den Daten von 35 pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren be-

rechneten pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 5 auf Seite 6 dargestellt.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf Untersuchungen der Thrombogenität im Kaninchen (Wessler-Test) und auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (einschließlich Beurteilung der lokalen Toxizität, der männlichen Fortpflanzungsorgane und elektrokardiographischer Parameter) bei Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zur Genotoxizität, zum kancerogenen Potential, zur Reproduktionstoxizität oder zur embryofetalen Entwicklungstoxizität durchgeführt. In einer Studie zur Plazentagängigkeit wurde gezeigt, dass Eftrenonacog alfa (rFIXFc) bei Mäusen in geringen Mengen die Plazenta passiert.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Pulver:
- Sucrose
- Histidin

Tabelle 4: Beobachtete mittlere (SD) FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Einzeldosis ALPROLIX<sup>1</sup> (rFIXFc) bei Patienten ≥ 12 Jahre

Dosis (I.E./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)	n. v.
100	112 (24)	n. v.	77,1 (12,8)	n. v.	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	n. v.	4,81 (1,67)	n. v.	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt 4.2; n. v.: nicht verfügbar

Tabelle 5: Vergleich der pharmakokinetischen Parameter von ALPROLIX (rFIXFc) nach Altersstufen

Pharmakokinetische Parameter <sup>1</sup>	Studie II		Studie I
	< 6 Jahre (2, 4)	6 bis < 12 Jahre (6, 10)	12 bis < 18 Jahre (12, 17)
	n = 11	n = 13	n = 11
IR (I.E./dl pro I.E./kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/Dosis (I.E. * h/dl pro I.E./kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t <sub>1/2</sub> (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 <sub>ss</sub> (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

<sup>1</sup> Die aus der nicht kompartmentellen Analyse stammenden pharmakokinetischen Parameter sind als geometrischer Mittelwert (95%iges-KI) angegeben  
**Abkürzungen:** KI = Konfidenzintervall; IR = Inkrementelle Recovery; AUC = Fläche unter der Kurve aus der FIX-Aktivität gegen die Zeit; t<sub>1/2</sub> = terminale Halbwertszeit; MRT = mittlere Verweildauer; CL = Clearance; V<sub>ss</sub> = Verteilungsvolumen im Steady State.

Mannitol  
 Polysorbat 20  
 Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
 Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel:  
 Natriumchlorid  
 Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es sollte nur das beigegefügte Infusionsset benutzt werden, da es infolge der Adsorption von Gerinnungsfaktor IX an den Innenflächen einiger Injektionsbestecke zu einem Behandlungsversagen kommen kann.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche  
 4 Jahre

Während der Dauer der Haltbarkeit kann das Arzneimittel einmalig für bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur darf das Arzneimittel nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden. Das Arzneimittel darf nach dem auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum oder sechs Monate nach der Entnahme des Umkartons aus dem Kühlschrank (je nachdem, welches Datum früher eintritt) nicht mehr verwendet werden.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 6 Stunden gezeigt, wenn das Arzneimittel bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt wird. Das Arzneimittel muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach der Rekonstitution verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der An-

wendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders. Arzneimittel vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch und die Anwendung**

- Jede Packung enthält:
- Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit Chlorobutyl-Gummistopfen
  - 5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Typ-1-Glas) mit Bromobutyl-Gummi-Kolbenstopfen
  - eine Kolbenstange
  - einen sterilen Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution
  - ein steriles Infusionsset
  - Alkoholtupfer
  - Pflaster
  - Gazetupfer
- Packungsgröße: 1 Einheit.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Das Pulver zur Injektion in jeder Durchstechflasche muss mit dem bereitgestellten

Lösungsmittel (Natriumchloridlösung) aus der Fertigspritze unter Verwendung des sterilen Durchstechflaschen-Adapters rekonstituiert werden.

Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.

Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis schwach schillernd und farblos sein. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trübe ist oder Ablagerungen aufweist.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anleitung zur Zubereitung und Verabreichung

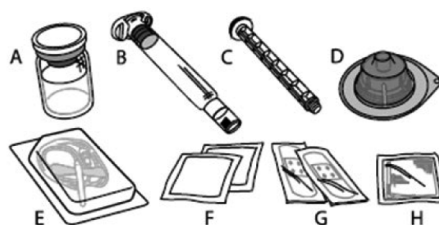
Die nachstehende Anweisung beschreibt die Zubereitung und Verabreichung von ALPROLIX.

Nach der Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Injektionszubereitung mit dem Lösungsmittel aus der Fertigspritze wird ALPROLIX mittels intravenöser (i.v.) Injektion verabreicht. Eine Packung ALPROLIX enthält:

Siehe Abbildung 1

ALPROLIX sollte nicht mit anderen Injektions- oder Infusionslösungen gemischt werden.

Abbildung 1



- A) 1 Durchstechflasche mit Pulver
- B) 5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze
- C) 1 Kolbenstange
- D) 1 Durchstechflaschen-Adapter
- E) 1 Infusionsset
- F) 2 Alkoholtupfer
- G) 2 Pflaster
- H) 1 Gazetupfer

Waschen Sie sich die Hände, bevor Sie die Packung öffnen.

**Zubereitung:**

Siehe Tabelle 6

**Verabreichung (intravenöse Injektion):**

ALPROLIX sollte mit dem der Packung beiliegenden Infusionsset (E) verabreicht werden.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
12. Mai 2016  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
11. Februar 2021

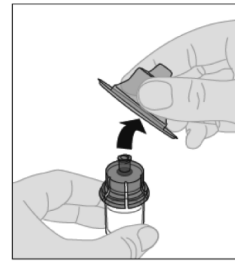
Tabelle 6: **Zubereitung**

<p>1. Überprüfen Sie den Namen und die Stärke auf der Packung, um sicherzustellen, dass diese das richtige Arzneimittel enthält. Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton von ALPROLIX. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum des Arzneimittels überschritten ist.</p>	
<p>2. Wenn ALPROLIX in einem Kühlschrank aufbewahrt wurde, warten Sie vor der Anwendung, bis die Durchstechflasche mit ALPROLIX (A) und die Spritze mit dem Lösungsmittel (B) Raumtemperatur angenommen haben. Verwenden Sie keine externe Wärmequelle.</p>	
<p>3. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine saubere, ebene Oberfläche. Entfernen Sie die Flip-Top-Kappe aus Kunststoff von der Durchstechflasche.</p>	
<p>4. Reinigen Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem der in der Packung enthaltenen Alkoholtupfer (F) und lassen Sie sie an der Luft trocknen. Vermeiden Sie nach dem Abwischen jede Berührung der Oberseite der Durchstechflasche bzw. einen Kontakt der Oberseite mit anderen Gegenständen.</p>	
<p>5. Ziehen Sie das Schutzpapier vom durchsichtigen Kunststoffadapter (D) ab. Nehmen Sie den Adapter nicht aus der Schutzkappe heraus. Vermeiden Sie es, die Innenseite der Packung des Durchstechflaschen-Adapters zu berühren.</p>	
<p>6. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Oberfläche. Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter an seiner Schutzkappe und setzen Sie ihn gerade auf die Oberseite der Durchstechflasche. Drücken Sie den Adapter fest nach unten, bis er oben auf der Durchstechflasche einrastet und der Adapterdorn durch den Stopfen der Durchstechflasche dringt.</p>	
<p>7. Verbinden Sie die Kolbenstange (C) mit der Lösungsmittel-Spritze, indem Sie die Spitze der Kolbenstange in die Öffnung des Spritzenkolbens einführen. Drehen Sie die Kolbenstange kräftig im Uhrzeigersinn, bis sie fest im Spritzenkolben sitzt.</p>	
<p>8. Brechen Sie die weiße, manipulationssichere Kunststoffkappe von der Lösungsmittel-Spritze ab, indem Sie sie an der Perforation nach unten biegen, bis sie bricht. Legen Sie die Kappe mit der Oberseite nach unten auf eine ebene Oberfläche. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder die Spritzenspitze.</p>	

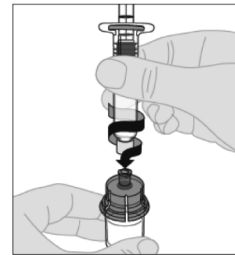


Fortsetzung der Tabelle

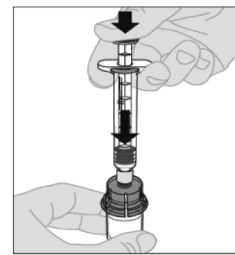
9. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Adapter und entsorgen Sie sie.



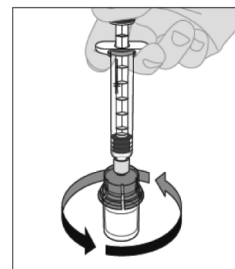
10. Verbinden Sie die Lösungsmittel-Spritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie die Spitze der Spritze in die Adapteröffnung einführen. Drücken und drehen Sie die Spritze kräftig im Uhrzeigersinn, bis sie fest sitzt.



11. Drücken Sie die Kolbenstange langsam nach unten, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit ALPROLIX zu injizieren.



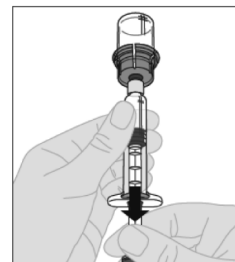
12. Lassen Sie die Spritze am Adapter und die Kolbenstange heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis sich das Pulver gelöst hat. Nicht schütteln.



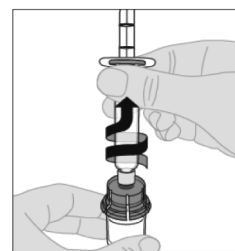
13. Die fertige Lösung muss vor der Verabreichung visuell überprüft werden. Die Lösung soll klar bis schwach schillernd und farblos sein. Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn sie trübe ist oder sichtbare Partikel enthält.

14. Achten Sie darauf, dass die Kolbenstange in der Spritze weiterhin vollständig heruntergedrückt ist, und drehen Sie dann die Durchstechflasche auf den Kopf. Ziehen Sie die Kolbenstange langsam zurück, um die gesamte Lösung durch den Durchstechflaschen-Adapter in die Spritze aufzuziehen.

Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche von ALPROLIX pro Injektion verwenden, bereiten Sie jede Durchstechflasche gemäß den obigen Anweisungen (Schritte 1 bis 13) einzeln zu. Entfernen Sie die Lösungsmittel-Spritze und lassen Sie den Durchstechflaschen-Adapter angeschlossen. Zum Aufziehen der zubereiteten Lösungen aus jeder der einzelnen Durchstechflaschen kann eine einzelne große Luer-Lock-Spritze verwendet werden.



15. Nehmen Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab, indem Sie die Durchstechflasche vorsichtig ziehen und gegen den Uhrzeigersinn drehen.



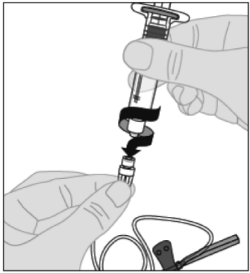
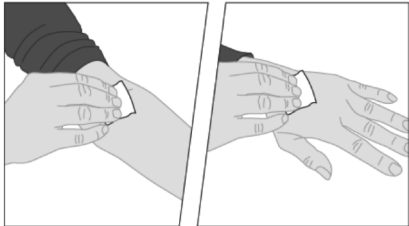
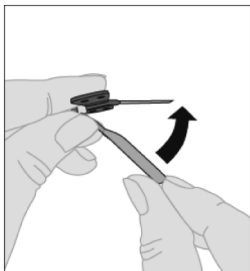
16. Entsorgen Sie die Durchstechflasche und den Adapter.

Hinweis: Wenn Sie die Lösung nicht sofort anwenden, sollte die Spritzenkappe vorsichtig wieder auf die Spritzenspitze aufgesetzt werden. Berühren Sie nicht die Spritzenspitze oder die Innenseite der Kappe.

Nach der Zubereitung kann ALPROLIX vor der Verabreichung bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit muss das zubereitete ALPROLIX entsorgt werden. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.



Tabelle 7: **Verabreichung (intravenöse Injektion)**

<p>1. Öffnen Sie die Packung mit dem Infusionsset und entfernen Sie die Kappe am Ende des Schlauchs. Schließen Sie die Spritze mit der zubereiteten ALPROLIX-Lösung durch Drehen im Uhrzeigersinn an das Ende des Infusionsschlauchs an.</p>	
<p>2. Verwenden Sie bei Bedarf einen Stauschlauch (Tourniquet) und bereiten Sie die Injektionsstelle vor, indem Sie die Haut gründlich mit dem zweiten Alkoholtupfer aus der Packung abwischen.</p>	
<p>3. Entfernen Sie die gesamte Luft aus dem Infusionsschlauch, indem Sie die Kolbenstange langsam herunterdrücken, bis Flüssigkeit die Nadel des Infusionsbestecks erreicht hat. Drücken Sie die Lösung nicht durch die Nadel. Nehmen Sie die durchsichtige Kunststoffschutzhülle von der Nadel ab.</p>	
<p>4. Führen Sie die Nadel des Infusionsbestecks, wie von ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gezeigt, in eine Vene ein und entfernen Sie das Tourniquet. Wenn Sie möchten, können Sie eines der Pflaster (G) aus der Packung verwenden, um die Kunststoffflügel der Nadel an der Injektionsstelle zu fixieren. Das zubereitete Arzneimittel soll über mehrere Minuten intravenös injiziert werden. Möglicherweise wird Ihr Arzt die für Sie empfohlene Injektionsgeschwindigkeit ändern, damit es für Sie angenehmer ist.</p>	
<p>5. Nachdem die Injektion beendet und die Nadel entfernt wurde, klappen Sie den Nadelschutz über die Nadel und lassen ihn einrasten.</p>	
<p>6. Entsorgen Sie die gebrauchte Nadel, nicht verwendete Lösung, die Spritze und die leere Durchstechflasche auf sichere Weise in einem geeigneten Behälter für medizinische Abfälle, da diese Materialien andere Menschen verletzen können, wenn sie nicht ordnungsgemäß beseitigt werden. Die Ausrüstung darf nicht wiederverwendet werden.</p>	

**10. STAND DER INFORMATION**

05/01/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt