

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**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. Eftrenonacog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 50 I.E. Eftrenonacog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. Eftrenonacog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 100 I.E. Eftrenonacog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. Eftrenonacog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 200 I.E. Eftrenonacog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. Eftrenonacog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 400 I.E. Eftrenonacog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. Eftrenonacog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 600 I.E. Eftrenonacog alfa.

Die Aktivität (Internationale Einheiten) wird unter Verwendung des Einstufen-Gerinnungstests gemäß Europäischem Arzneibuch gegen einen firmeneigenen Standard bestimmt, der sich auf den WHO Standard für Faktor IX bezieht. 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: Die Lösung ist klar bis farblos.

**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.

*Zuvor unbehandelte Patienten*  
Die Sicherheit und Wirksamkeit von ALPROLIX bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

*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 rekombinanten Faktor-IX-Fc-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 rekombinantem 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor-IX-Anstieg (\%)} \text{ (I.E./dl)} \times \{\text{reziproke beobachtete Recovery (I.E./kg pro I.E./dl)}\}$$

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 kann als Richtlinie für die

**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  Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome  Lebensbedrohliche Blutungen	20 - 40  30 - 60  60 - 100	Wiederholung der Injektion alle 48 Stunden, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerzen, gestillt oder eine Wundheilung erreicht ist.  Wiederholung der Injektion alle 24 bis 48 Stunden bis zur Beseitigung des Schmerzzustandes und der akuten Beeinträchtigung.  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).

Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

*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.

*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 (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor IX und/oder Fc-Domäne) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**  
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, Engegefühl 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 von allergischen 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 von allergischen 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 (disseminierten intravaskulären Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren erfolgen, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchs-

koagulopathie 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 FIX 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.

#### Dokumentation der Chargenbezeichnung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ALPROLIX an einen Patienten, den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels aufzuzeichnen, um eine Zuordnung von Patienten zur Charge des Arzneimittels zu ermöglichen.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mmol (oder 6,4 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzärmer) Diät.

#### **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 Immuntoleranzinduktion 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

Die in der nachstehenden Tabelle angegebenen Häufigkeiten wurden bei insgesamt 153 Patienten mit schwerer Hämophilie B in klinischen Phase-III-Studien und einer Erweiterungsstudie beobachtet. Die Anzahl der Expositionstage betrug insgesamt 17.080 mit einem Medianwert von 100 (Intervall 1-351) 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### Erfahrungen seit der Markteinführung

Nach der Markteinführung wurden die Entwicklung von FIX 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 das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

##### **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  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: http://www.basg.gv.at

#### **4.9 Überdosierung**

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

Tabelle 2: Nebenwirkungen von ALPROLIX in klinischen Studien

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
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	Ermüdung Schmerzen an der Infusionsstelle	Gelegentlich Gelegentlich

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 68.000 Dalton. Er ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor. Faktor IX wird durch den Faktor XIa auf dem intrinsischen Weg und durch den Faktor VII/Gewebefaktorkomplex auf dem extrinsischen Gerinnungsweg aktiviert. In Verbindung mit aktiviertem 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 X-chromosomal gebundene 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 Blutungsneigung 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 Plasmanhalfbwertszeit führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von ALPROLIX wurde in zwei multinationalen, unverblindeten, pivotalen Studien untersucht: eine Phase-3-Studie, bezeichnet als Studie I, und eine pädiatrische Phase-3-Studie, bezeichnet als Studie II (siehe Kinder und Jugendliche).

In Studie I wurde die Wirksamkeit zweier prophylaktischer Behandlungsregimes (festes wöchentliches Dosierungsintervall und individualisiertes Dosierungsintervall) 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.

Im Arm mit festem wöchentlichem Dosierungsintervall erhielten die Patienten ALPROLIX im Rahmen der routinemäßigen Prophylaxe in einer Dosis von anfangs 50 I.E./kg. Im Arm mit individualisiertem Dosierungsintervall erhielten die Patienten ALPROLIX im Rahmen der routinemäßigen Prophylaxe in einer festen Dosis von 100 I.E./kg, beginnend mit einem 10-tägigen Dosierungsintervall. Darüber hinaus wurde in Studie I die hämostatische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden sowie bei dem perioperativen Management von Patienten beurteilt, die sich großen chirurgischen Eingriffen unterzogen haben.

Prophylaxe mit festem wöchentlichem und individualisiertem Dosierungsintervall:

Bei den auswertbaren Patienten, die in den Prophylaxe-Arm mit festem wöchentlichem Dosierungsintervall der Studie I eingeschlossen wurden, betrug die mediane Wochendosis 45,17 I.E./kg (Interquartilsabstand 38,1-53,7). Bei den auswertbaren Patienten, die in den Prophylaxe-Arm mit individualisiertem Dosierungsintervall der Studie I eingeschlossen wurden, betrug das mediane Intervall 12,53 Tage (Interquartilsabstand 10,4-13,4).

Die medianen annualisierten Blutungsraten (*Annualised Bleeding Rates, ABR*) bei den hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbaren Patienten betragen 2,95 (Interquartilsabstand 1,01-4,35) bei Patienten unter Prophylaxe mit festem wöchentlichem Dosierungsintervall, 1,38 (Interquartilsabstand 0,00-3,43) bei Patienten mit individualisiertem Dosierungsintervall und 17,69 (Interquartilsabstand 10,77-23,24) bei Patienten unter Bedarfstherapie. Bei 42 % der Patienten unter individualisierter Prophylaxe und 23,0 % der Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe traten keine Blutungsepisoden 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 %).

Es sollte beachtet werden, dass die ABR nicht vergleichbar sind zwischen verschiedenen Faktor-Konzentrationen und zwischen verschiedenen klinischen Studien.

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

Blutungsepisode betrug 46,07 (Interquartilsabstand 32,86-57,03) I.E./kg. Die mediane Gesamtdosis zur Behandlung, einer Blutungsepisode betrug 51,47 I.E./kg (Interquartilsabstand 35,21-61,73) im Prophylaxe-Arm mit wöchentlichem Dosierungsintervall, 49,62 I.E./kg (35,71-94,82) im Prophylaxe-Arm mit individualisiertem Dosierungsintervall und 46,58 I.E./kg (33,33-59,41) im Arm mit Bedarfsbehandlung.

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 (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 individualisierten 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.

Prophylaxe mit individualisiertem Behandlungsregime:

Die mediane durchschnittliche Wochen-dosis von ALPROLIX betrug 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 Blutungsepisoden auf.

Die medianen annualisierten Blutungs-raten bei hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbaren Patienten unter 12 Jahren betragen 1,97 (Interquartilsabstand 0,00 -3,13).

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 48,92-99,44) I.E./kg. Die mediane Gesamtdosis zur Behandlung einer Blutungsepisode betrug 68,22 I.E./kg (Interquartilsabstand 50,89-126,19).

Perioperative Behandlung (chirurgische Prophylaxe):

In Studie I und einer Erweiterungsstudie wurde an 19 Patienten (17 Erwachsene, 1 Jugendlicher und 1 pädiatrischer Patient  $< 12$  Jahre) insgesamt 29 große chirurgische Eingriffe durchgeführt und beurteilt. Von diesen 29 großen chirurgischen Eingriffen war bei 24 Eingriffen (82,8 %) 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 51 bis 318 I.E./kg, und die Gesamtdosis über den 14-tägigen perioperativen Zeitraum reichte von 60 bis 1.947 I.E./kg.

**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>1/2</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 kompartmentellen 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.

## 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 ALPROLIX. 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 von ALPROLIX (82 Stunden) wird durch die

Fc-Region beeinflusst, was in Tiermodellen auf die Recyclingwege des neonatalen Fc-Rezeptors zurückgeführt wurde.

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 von ALPROLIX bei einem typischen 70 kg schweren Erwachsenen

**Tabelle 4: Beobachtete mittlere (SD) FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Einzeldosis ALPROLIX<sup>1</sup> 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 kompartimentellen 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.

beträgt 2,30 dl/h, das Steady-State-Verteilungsvolumen von ALPROLIX 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 berechneten pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 5 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 kanzerogenen Potential, zur Reproduktionstoxizität oder zur embryofetalen Entwicklungstoxizität durchgeführt. In einer Studie zur Plazentagängigkeit wurde gezeigt, dass ALPROLIX bei Mäusen in geringen Mengen die Plazenta passiert.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Pulver:  
 Sucrose  
 L-Histidin  
 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 beigefügte 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 Anwendung 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**

- 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.

Weitere Informationen zur Rekonstitution und Verabreichung siehe Packungsbeilage.

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.

**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 Zulassung: 12. Mai 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

06/07/2018  
 Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

