

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor-IX-Anstieg (%) (I.E./dl) x {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 Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

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 Hämatome	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 ¹ .
<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).

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

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.

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 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 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/kochsalzarter) 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.

Tabelle 2: Nebenwirkungen von ALPROLIX in klinischen Studien

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	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

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.

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 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 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, 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 (≤ 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

≥ 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-Konzentraten 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 (≤ 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 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 Wochendosis 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 Blutungsraten 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 wurden 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.

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 kompartmentellen Analyse nach einer Dosis von 50 I.E./kg ALPROLIX sind in Tabelle 3 gezeigt.

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

Pharmakokinetische Parameter ¹	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 _{max} (I.E./dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/h/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (h)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (h) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (h) ²	82,12 (71,39-94,46)
MRT (h)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Dauer bis 1 % (Tage) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Die pharmakokinetischen Parameter sind als geometrischer Mittelwert (95%iges KI) angegeben

² Diese pharmakokinetischen Parameter stammen aus der kompartmentellen Analyse.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; C_{max} = maximale Aktivität; AUC = Fläche unter der Kurve aus der FIX-Aktivität gegen die Zeit; t_{1/2} = terminale Halbwertszeit; t_{1/2α} = Verteilungshalbwertszeit; t_{1/2β} = Eliminationshalbwertszeit; CL = Clearance; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady State; MRT = mittlere Verweildauer.

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 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).

Tabelle 4: Beobachtete mittlere (SD) FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Einzeldosis ALPROLIX¹ 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)

¹ Siehe Abschnitt 4.2; n. v.: nicht verfügbar

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Parameter von ALPROLIX wurden in Studie I für Jugendliche (pharmakokinetische Probennahme vor der Dosisgabe und an mehreren Zeitpunkten bis zu 336 Stunden [14 Tage] nach der Dosisgabe) und in Studie II für Kinder (pharmakokinetische Probennahme 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.

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

Pharmakokinetische Parameter ¹	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 _{1/2} (h)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (h)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/h/kg)	4,365 (3,901; 4,885)	3,505 (3,006; 4,087)	3,390 (2,888; 3,979)
V _{ss} (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

¹ 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_{1/2} = terminale Halbwertszeit; MRT = mittlere Verweildauer; CL = Clearance; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady State.

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 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 Anwendung in der Verantwortung 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.

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 Erteilung der Zulassung: 12. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

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

Eftrenonacog alfa
rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, Fc-Fusionsprotein

2. WIRKSTOFF(E)

Pulver: 250 I.E. Eftrenonacog alfa (ca. 50 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 500 I.E. Eftrenonacog alfa (ca. 100 I.E./ml nach Rekonstitution)

Pulver: 1000 I.E. Eftrenonacog alfa (ca. 200 I.E./ml nach Rekonstitution)

Pulver: 2000 I.E. Eftrenonacog alfa (ca. 400 I.E./ml nach Rekonstitution)

Pulver: 3000 I.E. Eftrenonacog alfa (ca. 600 I.E./ml nach Rekonstitution)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver:

Sucrose, L-Histidin, Mannitol, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel:

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange,
1 Durchstechflaschen-Adapter, 1 Infusionsset, 2 Alkoholtupfer, 2 Pflaster, 1 Gazetupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.
Packungsbeilage beachten.

Ein Video mit Hinweisen zur Zubereitung und Anwendung von ALPROLIX kann durch Ablesen des QR-Codes mit einem Smartphone sowie über die Internetseite abgerufen werden

QR-Code einfügen + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Innerhalb von 6 Stunden nach der Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Kann einmalig für bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur nicht wieder im Kühlschrank lagern.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. 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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ALPROLIX 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

ALPROLIX 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

ALPROLIX 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

ALPROLIX 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

ALPROLIX 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

Eftrenonacog alfa
rekombinanter Gerinnungsfaktor IX
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E.

500 I.E.

1000 I.E.

2000 I.E.

3000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für ALPROLIX
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Eftrenonacog alfa rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, Fc-Fusionsprotein

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ALPROLIX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ALPROLIX beachten?
3. Wie ist ALPROLIX anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ALPROLIX aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anleitung zur Zubereitung und Verabreichung

1. Was ist ALPROLIX und wofür wird es angewendet?

ALPROLIX enthält den Wirkstoff Eftrenonacog alfa, ein rekombinantes Fusionsprotein bestehend aus dem Gerinnungsfaktor IX und einer Fc-Domäne. Faktor IX ist ein natürliches im Körper vorkommendes Protein, das im Blut benötigt wird, um Blutgerinnsel zu bilden und Blutungen zu stoppen.

ALPROLIX ist ein Arzneimittel zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (erbliche Blutungsstörungen aufgrund eines Faktor-IX-Mangels).

ALPROLIX wird mittels eines rekombinanten Verfahrens hergestellt, bei dem keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs zugesetzt werden.

Wie ALPROLIX wirkt

Bei Patienten mit Hämophilie B fehlt der Faktor IX oder er funktioniert nicht adäquat. ALPROLIX wird angewendet, um den fehlenden oder fehlerhaften Faktor IX zu ersetzen. ALPROLIX steigert den

Faktor-IX-Spiegel im Blut und behebt vorübergehend die Blutungsneigung. Das in ALPROLIX enthaltene Fc-Fusionsprotein verlängert die Wirkungsdauer des Arzneimittels.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ALPROLIX beachten?

ALPROLIX darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eftrenonacog alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie ALPROLIX anwenden.

- Es besteht die geringe Möglichkeit, dass bei Ihnen eine anaphylaktische Reaktion (eine schwere, plötzliche allergische Reaktion) gegen ALPROLIX auftritt. Anzeichen allergischer Reaktionen können Jucken am ganzen Körper, Nesselsucht, Engegefühl im Brustbereich, Atemschwierigkeiten und niedriger Blutdruck sein. Wenn eines dieser Symptome auftritt, beenden Sie unverzüglich die Injektion und wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass die Blutung mit der Dosis, die Sie erhalten, nicht kontrolliert wird, da dies verschiedene Gründe haben kann. So ist zum Beispiel die Bildung von Antikörpern (auch als Hemmkörper bezeichnet) gegen Faktor IX eine bekannte Komplikation, die bei der Behandlung der Hämophilie B auftreten kann. Die Antikörper verhindern eine erfolgreiche Behandlung. Dies wird von ihrem Arzt kontrolliert. Erhöhen Sie die Gesamtdosis von ALPROLIX zur Kontrolle Ihrer Blutung nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Patienten mit Antikörper gegen Faktor IX haben möglicherweise bei einer zukünftigen Behandlung mit Faktor IX ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion. Deshalb sollten Sie, wenn bei Ihnen allergischen Reaktionen wie oben beschriebenen auftreten, auf Antikörper getestet werden.

Faktor-IX-Produkte können das Risiko für das Auftreten unerwünschter Blutgerinnsel in Ihrem Körper erhöhen, vor allem, wenn Sie Risikofaktoren für die Bildung von Blutgerinnseln aufweisen. Symptome eines möglichen unerwünschten Blutgerinnsels können sein: schmerzende und/oder druckempfindliche Venen, ungewöhnliche Schwellung eines Arms oder Beins, plötzliche Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn Sie einen zentralen Venenkatheter (ZVK) benötigen, ist das Risiko für Komplikationen in Verbindung mit dem ZVK wie örtliche Infektionen, Bakterien im Blut und Blutgerinnsel im Bereich des Katheters zu berücksichtigen.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von ALPROLIX der Name und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels aufgezeichnet werden.

Anwendung von ALPROLIX zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

ALPROLIX enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält nach der Zubereitung 6,4 mg Natrium pro Durchstechflasche. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen.

3. Wie ist ALPROLIX anzuwenden?

Die Behandlung mit ALPROLIX wird von einem Arzt begonnen, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie hat. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an (siehe Abschnitt 7). Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

ALPROLIX wird als Injektion in eine Vene gegeben. Nach entsprechender Schulung können Sie sich ALPROLIX selbst verabreichen oder von jemand anderem verabreichen lassen. Ihr Arzt wird die Dosierung von ALPROLIX (in Internationalen Einheiten oder „I.E.“) festlegen. Die Dosierung hängt von Ihrem individuellen Bedarf für die Faktor IX-Substitutionstherapie ab, und davon, ob das Arzneimittel zur Vorbeugung oder zur Behandlung einer Blutung eingesetzt wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass Ihre Blutungen mit der Dosis, die Sie erhalten, nicht kontrolliert werden.

Wie oft Sie eine Injektion benötigen richtet sich danach, wie gut ALPROLIX bei Ihnen wirkt. Ihr Arzt wird geeignete Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass in Ihrem Blut ausreichende Mengen an Faktor IX vorhanden sind.

Behandlung von Blutungen

Die Dosierung von ALPROLIX wird in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht und den zu erreichenden Faktor-IX-Spiegeln berechnet. Die angestrebten Faktor-IX-Spiegel hängen von der Schwere und der Lokalisation der Blutung ab.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie ALPROLIX zur Vorbeugung von Blutungen anwenden, wird Ihr Arzt die Dosierung für Sie berechnen.

Die übliche Dosis von ALPROLIX beträgt entweder 50 I.E. pro kg Körpergewicht einmal wöchentlich, oder 100 I.E. pro kg Körpergewicht alle 10 Tage. Die Dosis oder das Dosierungsintervall können von Ihrem Arzt angepasst werden. In einigen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

ALPROLIX kann bei Kindern und Jugendlichen jeden Alters angewendet werden. Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosen oder häufigere Injektionen erforderlich sein, wobei die übliche Dosierung 50 bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht einmal alle 7 Tage ist.

Wenn Sie eine größere Menge von ALPROLIX angewendet haben, als Sie sollten

Teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit. Sie sollten ALPROLIX immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt anwenden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von ALPROLIX vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenden Sie Ihre Dosis an, sobald Sie sich daran erinnern, und fahren Sie dann mit Ihrem üblichen Dosierungsschema fort. Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von ALPROLIX abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von ALPROLIX nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung von ALPROLIX abbrechen, sind Sie möglicherweise nicht länger gegen Blutungen geschützt oder eine bestehende Blutung kann nicht beendet werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn schwere, plötzliche allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktion) auftreten, muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome einer allergischen Reaktion bemerken: Schwellung des Gesichts, Hautausschlag, Jucken am ganzen Körper, Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, Schwierigkeiten beim Atmen, brennendes und stechendes Gefühl an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein, Übelkeit, Unruhe, schneller Herzschlag und niedriger Blutdruck.

Bei der Anwendung dieses Arzneimittels können die folgenden Nebenwirkungen auftreten.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Kopfschmerzen, Taubheit oder Kribbeln im Mund, Seitenschmerzen mit Blut im Urin (obstruktive Uropathie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Schwindelgefühl, Geschmacksänderung, Mundgeruch, Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle, schneller Herzschlag, Blut im Urin (Hämaturie), Seitenschmerzen (Nierenkolik), niedriger Blutdruck und verminderter Appetit.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ALPROLIX aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternativ kann ALPROLIX einmalig für bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt werden. Bitte vermerken Sie das Datum der Entnahme von ALPROLIX aus dem Kühlschrank und des Beginns der Aufbewahrung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton. Nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur darf das Arzneimittel nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn es länger als 6 Monate bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde.

Sobald Sie ALPROLIX zubereitet haben, sollte es sofort angewendet werden. Wenn Sie die zubereitete Lösung von ALPROLIX nicht sofort anwenden können, sollte sie bei Lagerung bei Raumtemperatur innerhalb von 6 Stunden verwendet werden. Bewahren Sie die Lösung nach der Zubereitung nicht im Kühlschrank auf. Schützen Sie die Lösung vor direkter Sonneneinstrahlung.

Die zubereitete Lösung ist klar bis schwach schillernd und farblos. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: das Arzneimittel ist trübe oder enthält sichtbare Partikel.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendete Lösung ist auf geeignete Weise zu beseitigen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ALPROLIX enthält

Pulver:

- Der Wirkstoff ist: Eftrenonacog alfa (rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, Fc-Fusionsprotein). Jede Durchstechflasche von ALPROLIX enthält nominal 250, 500, 1000, 2000 oder 3000 I.E. Eftrenonacog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, L-Histidin, Mannitol, Polysorbat 20, Natriumhydroxid und Salzsäure. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, siehe Abschnitt 2.

Lösungsmittel:

5 ml Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke

Wie ALPROLIX aussieht und Inhalt der Packung

ALPROLIX wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Verfügung gestellt. Das Pulver ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver bzw. Kuchen. Das Lösungsmittel zur Zubereitung der Injektionslösung ist eine klare, farblose Lösung. Nach der Zubereitung ist die Injektionslösung klar bis schwach schillernd und farblos.

Jede Packung von ALPROLIX enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver, 5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange, 1 Durchstechflaschen-Adapter, 1 Infusionsset, 2 Alkoholtupfer, 2 Pflaster und 1 Gazetupfer.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Lietuva

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
c/o UAB CentralPharma Communications
Tel: +370 5 2430444
e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

България

Суидиш Орфан Биовитрум
Клон България ООД
Тел.: +359 2437 4997
e-mail: mail.bg@sobi.com

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tél/Tel: + 32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Tel: +420 296 183 236
e-mail: mail.cz@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi
Fióktelepe
Tel: +36 1 998 99 47
e-mail: mail.hu@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 89 55066760
e-mail: mail.de@sobi.com

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: + 32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
c/o CentralPharma Communications OÜ
Tel. +372 6 015 540
e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS
Tlf: +47 66 82 34 00
e-mail: mail.no@sobi.com

Ελλάδα

Sobi Single Member I.K.E.
Tel. + 30 210 7264067
e-mail: info.greece@sobi.com

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +43 1 253 91 5584
e-mail: mail.de@sobi.com

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL

Tél: +33 1 85 78 03 40

e-mail: mail.fr@sobi.com

Hrvatska

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM, Glavna
Podružnica Zagreb

Tel: +385 1777 6836

e-mail: mail.hr@sobi.com

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854

e-mail: mail.uk@sobi.com

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

Italia

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Tel: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

Κύπρος

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Τηλ: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
c/o CentralPharma Communications SIA

Tel. +371 67 450 497

e-mail: centralpharma@centralpharma.lv

Polska

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w
Polsce

Tel: +482 2206 9863

e-mail: mail.pl@sobi.com

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

România

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Praga - Sucursala
Bucuresti

Tel: +403 1229 5196

e-mail: mail.ro@sobi.com

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. - Podružnica v
Sloveniji

Tel: +386 1 828 0538

e-mail: mail.si@sobi.com

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.

Tel: +421 2 3211 1540

e-mail: mail.sk@sobi.com

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

Puh/Tel: +358 201 558 840

e-mail: mail.fi@sobi.com

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Tel: +46 8 697 20 00

e-mail: mail.se@sobi.com

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854

e-mail: mail.uk@sobi.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

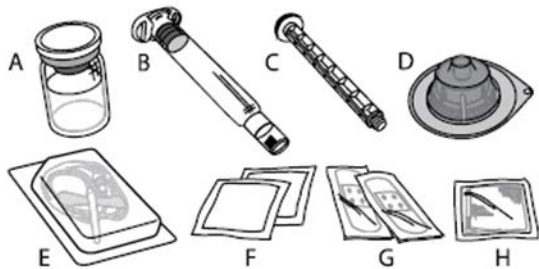
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Bitte beachten Sie Abschnitt 7, Anleitung zur Zubereitung und Verabreichung, auf der Rückseite dieser Packungsbeilage.

7. 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:



- 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

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

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

Zubereitung:

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.
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.
3. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine saubere, ebene Oberfläche. Entfernen Sie die Flip-Top-Kappe aus Kunststoff von der Durchstechflasche mit ALPROLIX.

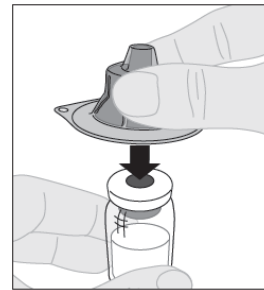


4. Reinigen Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem der in der Packung enthaltenen Alkoholtupfer (F) und lassen Sie sie an der Luft trocknen. Vermeiden Sie nach dem Abwischen jede Berührung der Oberseite der Durchstechflasche bzw. einen Kontakt der Oberseite mit anderen Gegenständen.

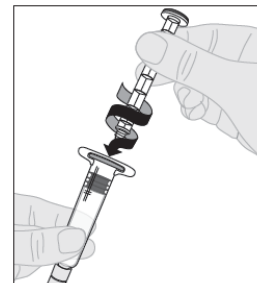


5. Ziehen Sie das Schutzpapier vom durchsichtigen Kunststoffadapter (D) ab. Nehmen Sie den Adapter nicht aus der Schutzkappe heraus. Vermeiden Sie es, die Innenseite der Packung des Durchstechflaschen-Adapters zu berühren.

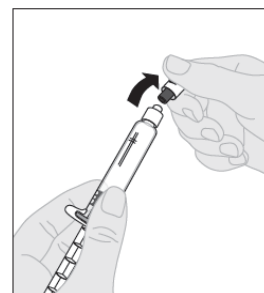
6. Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter an seiner Schutzkappe und setzen Sie ihn gerade auf die Oberseite der Durchstechflasche. Drücken Sie den Adapter fest nach unten, bis er oben auf der Durchstechflasche einrastet und der Adapterdorn durch den Stopfen der Durchstechflasche dringt.



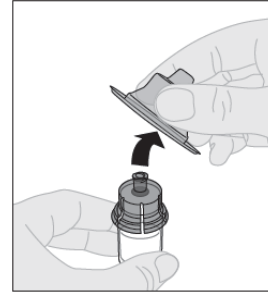
7. Verbinden Sie die Kolbenstange (C) mit der Lösungsmittel-Spritze, indem Sie die Spitze der Kolbenstange in die Öffnung des Spritzenkolbens einführen. Drehen Sie die Kolbenstange kräftig im Uhrzeigersinn, bis sie fest im Spritzenkolben sitzt.



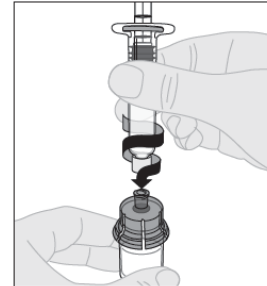
8. Brechen Sie die weiße, manipulationssichere Kunststoffkappe von der Lösungsmittel-Spritze ab, indem Sie sie an der Perforation nach unten biegen, bis sie bricht. Legen Sie die Kappe mit der Oberseite nach unten auf eine ebene Oberfläche. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder die Spritzenspitze.



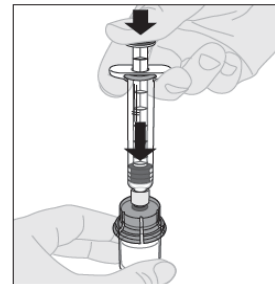
9. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Adapter und entsorgen Sie sie.



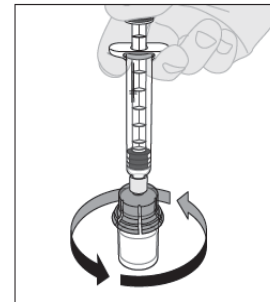
10. Verbinden Sie die Lösungsmittel-Spritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie die Spitze der Spritze in die Adapteröffnung einführen. Drücken und drehen Sie die Spritze kräftig im Uhrzeigersinn, bis sie fest sitzt.



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

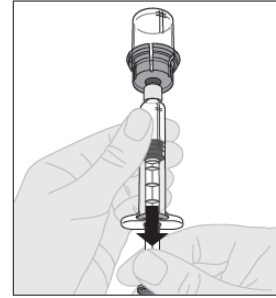


12. Lassen Sie die Spritze am Adapter und die Kolbenstange heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis sich das Pulver gelöst hat. Nicht schütteln.

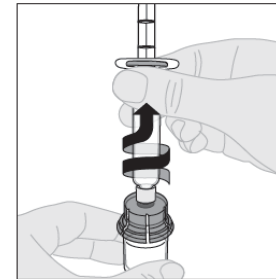


13. Die fertige Lösung muss vor der Verabreichung visuell überprüft werden. Die Lösung soll klar bis schwach schillernd und farblos sein. Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn sie trübe ist oder sichtbare Partikel enthält.

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.



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



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.

16. Entsorgen Sie die Durchstechflasche und den Adapter.

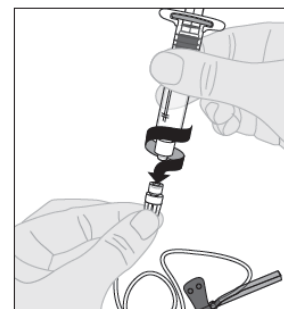
Hinweis: Wenn Sie die Lösung nicht sofort anwenden, sollte die Spritzenkappe vorsichtig wieder auf die Spritzenspitze aufgesetzt werden. Berühren Sie nicht die Spritzenspitze oder die Innenseite der Kappe.

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.

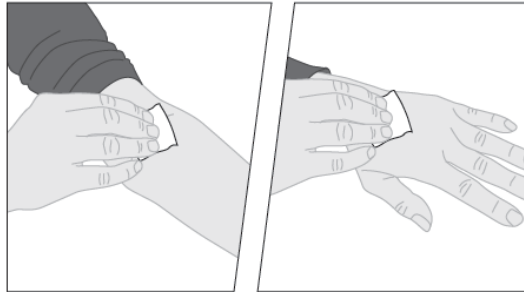
Verabreichung (intravenöse Injektion):

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

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.



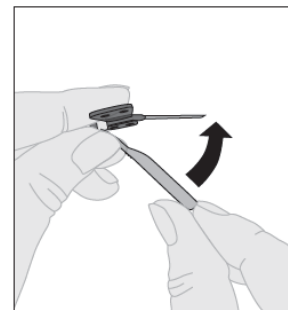
2. Verwenden Sie bei Bedarf einen Stauschlauch (Tourniquet) und bereiten Sie die Injektionsstelle vor, indem Sie die Haut gründlich mit dem zweiten Alkoholtupfer aus der Packung abwischen.



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.

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.

5. Nachdem die Injektion beendet und die Nadel entfernt wurde, klappen Sie den Nadelschutz über die Nadel und lassen ihn einrasten.



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.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Eftrenonacog alfa zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Nach Prüfung der verfügbaren Daten hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen das Signal für Überempfindlichkeit bestätigt und dementsprechend die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert. Überempfindlichkeit ist eine bekannte Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Behandlung mit Gerinnungsfaktoren, wobei Anaphylaxie die schwerste Form einer Überempfindlichkeitsreaktion darstellt.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Eftrenonacog alfa der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Eftrenonacog alfa enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.