

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPROLIX 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
ALPROLIX 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
ALPROLIX 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
ALPROLIX 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
ALPROLIX 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALPROLIX 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 50 UI di eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 100 UI di eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 200 UI di eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 400 UI di eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 600 UI di eftrenonacog alfa.

Il titolo (Unità Internazionali) è determinato mediante il test di coagulazione "one-stage" della Farmacopea Europea verso uno standard interno calibrato sullo standard OMS per il fattore IX. L'attività specifica di ALPROLIX è 55-84 UI/mg di proteina. Eftrenonacog alfa (proteina di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione umano ricombinante legato al dominio Fc (rFIXFc)) ha 867 aminoacidi. È un medicinale a base di fattore ad alto grado di purezza prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in una linea di cellule embrionali renali umane (*human embryonic kidney*, HEK) senza l'aggiunta di alcuna proteina esogena di origine umana o animale nelle colture cellulari, nella purificazione o nella formulazione finale.

Eccipiente con effetti noti: 0,3 mmol (6,4 mg) di sodio per flaconcino. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere o massa liofilizzata di colore da bianco a biancastro. Solvente: la soluzione è da limpida a incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia B (deficit congenito di fattore IX). ALPROLIX può essere utilizzato in tutte le fasce d'età. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Il trattamento deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia. **Pazienti precedentemente non trattati.** La sicurezza e l'efficacia di ALPROLIX in pazienti precedentemente non trattati non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Monitoraggio del trattamento.** Nel corso del trattamento è consigliabile effettuare un'ideale determinazione dei livelli di fattore IX per definire la dose da somministrare e la frequenza con cui ripetere le iniezioni. I singoli pazienti possono mostrare una risposta variabile al fattore IX, presentando differenti emivite e differenti livelli di recupero. Nei pazienti sottopeso o sovrappeso può essere necessario modificare la dose in base al peso corporeo. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo dell'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore IX). Quando si usa un test di coagulazione "one-stage" *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per determinare l'attività del fattore IX nei campioni di sangue dei pazienti, i risultati dell'attività plasmatica del fattore IX possono essere alterati in misura significativa sia dal tipo di reagente aPTT sia dallo standard di riferimento utilizzato nel test. Questo aspetto è di particolare importanza quando si cambia il laboratorio e/o il reagente utilizzato nel test. Le misurazioni condotte con un test di coagulazione "one-stage" e un reagente aPTT a base di caolino porteranno probabilmente a una sottostima del livello di attività. **Posologia.** La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla severità della carenza di fattore IX,

dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente. Il numero di unità di fattore IX Fc ricombinante da somministrare è espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard OMS attualmente vigente per i medicinali a base di fattore IX. L'attività del fattore IX nel plasma è espressa in percentuale (riferita al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore IX plasmatico). L'attività di una Unità Internazionale (UI) di fattore IX Fc ricombinante equivale alla quantità di fattore IX contenuta in un mL di plasma umano normale. **Trattamento al bisogno.** Il calcolo della dose necessaria di fattore IX Fc ricombinante è basato sulla valutazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX nel plasma dell'1% dell'attività normale (UI/dL). La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

$$\text{Unità richieste} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento desiderato del fattore IX (\%)} \text{ (UI/dL)} \times \text{[reciproco del recupero osservato (UI/kg per UI/dL)]}$$

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nello specifico caso. Se è necessario ripetere la dose per controllare l'emorragia, deve essere tenuta in considerazione l'emivita prolungata di ALPROLIX (vedere paragrafo 5.2). Non si prevede un ritardo nel raggiungimento della massima attività. Qualora si verificano i seguenti episodi emorragici, l'attività del fattore IX non deve scendere sotto il livello di attività plasmatica indicato (in % del normale o in UI/dL) nel periodo corrispondente. La tabella 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio in caso di episodi emorragici e di interventi chirurgici:

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

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

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

Profilassi. Per la profilassi antiemorragica a lungo termine, il regime iniziale raccomandato è di: • 50 UI/kg una volta alla settimana, regolando la dose in base alla risposta individuale, oppure • 100 UI/kg una volta ogni 10 giorni, regolando l'intervallo in base alla risposta individuale. Alcuni pazienti ben controllati con un regime di una volta ogni 10 giorni possono eventualmente essere trattati con un intervallo di 14 giorni o più. La dose massima raccomandata per la profilassi è di 100 UI/kg.

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

Popolazione pediatrica. Nei bambini di età inferiore ai 12 anni possono essere necessarie dosi più elevate o più frequenti e la dose iniziale raccomandata è di 50-60 UI/kg ogni 7 giorni. Per gli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni valgono le stesse raccomandazioni posologiche previste per gli adulti. Vedere paragrafi 5.1 e 5.2. La dose massima raccomandata per la profilassi è di 100 UI/kg.

Modo di somministrazione. Uso endovenoso. In caso di auto-somministrazione o somministrazione da parte di coloro che si prendono cura dei pazienti è necessaria una adeguata formazione. ALPROLIX deve essere iniettato per via endovenosa nell'arco di diversi minuti. La velocità di somministrazione deve tener conto della condizione di benessere del paziente e non deve superare 10 mL/min. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al principio attivo (fattore IX della coagulazione umano ricombinante e/o dominio Fc) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Ipersensibilità. Con ALPROLIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere avvisati che, in caso di comparsa di sintomi di ipersensibilità, devono interrompere immediatamente l'uso del medicinale e rivolgersi al medico. I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, sensazione di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi. In caso di shock anafilattico devono essere instaurate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Inibitori. Dopo un trattamento ripetuto con medicinali a base di fattore IX della coagulazione umano, i pazienti devono essere monitorati in merito alla comparsa di anticorpi neutralizzanti (inibitori), da quantificare in Unità Bethesda (UB) mediante appropriati test biologici. In letteratura sono stati descritti casi che mostrano una correlazione tra la comparsa di un inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Pertanto, nei pazienti che manifestano reazioni allergiche deve essere ricercata la presenza di un inibitore. Si ricordi che i pazienti con inibitori del fattore IX possono presentare un rischio aumentato di anafilassi alla somministrazione successiva di fattore IX. A causa del rischio di reazioni allergiche ai medicinali a base di fattore IX, le prime somministrazioni di fattore IX devono essere effettuate, in base al giudizio del medico, sotto osservazione medica in una struttura in grado di fornire le cure mediche necessarie in caso di reazione allergica.

Tromboembolia. A causa del potenziale rischio di complicanze trombotiche con i medicinali a base di fattore IX, la sorveglianza clinica in merito ai segni precoci di coagulopatia trombotica e da consumo deve essere iniziata con appropriati test biologici quando si somministra il medicinale a pazienti con malattia epatica, pazienti nel post-operatorio, neonati o pazienti a rischio di fenomeni trombotici o coagulazione intravascolare disseminata (CID). Il beneficio del trattamento con ALPROLIX in queste situazioni deve essere valutato in rapporto al rischio di tali complicanze.

Eventi cardiovascolari. Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti, la terapia sostitutiva con FIX può aumentare il rischio cardiovascolare.

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

Registrazione del numero di lotto. Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogniqualvolta si somministra ALPROLIX a un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

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

Considerazioni sugli eccipienti. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione. Non sono state segnalate interazioni di ALPROLIX con altri medicinali. Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.

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

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. ALPROLIX non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza. Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede d'infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, sensazione di costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate raramente e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi severa (shock incluso). In alcuni casi, queste reazioni sono progredite fino all'anafilassi severa e si sono manifestate in stretta correlazione temporale con la comparsa di inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4). Sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica dopo il tentativo di induzione di tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX e anamnesi di reazione allergica. I pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore IX. In tal caso, la presenza di inibitori si manifesta come risposta clinica

insufficiente. Per questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato per la cura dell'emofilia. Esiste un rischio potenziale di episodi tromboembolici dopo somministrazione di medicinali a base di fattore IX e tale rischio è maggiore per i preparati a basso grado di purezza. L'uso di medicinali a base di fattore IX a basso grado di purezza è stato associato a casi di infarto miocardico, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di medicinali a base di fattore IX ad alto grado di purezza è raramente associato a complicanze tromboemboliche.

Tabella delle reazioni avverse. Le frequenze riportate nella tabella presente di seguito sono state osservate in un totale di 153 pazienti con emofilia B severa in studi clinici di fase 3 e in uno studio di estensione. Gli eventi avversi sono stati monitorati per un totale di 561 anni-soggetto. Il numero totale di giorni di esposizione è stato di 26.106, con una mediana di 165 (intervallo 1-528) giorni di esposizione per soggetto. La tabella 2 riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*). Le frequenze sono state valutate in base alla convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate con ALPROLIX negli studi clinici

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

Esperienza post-marketing. Nell'esperienza post-marketing, sono stati osservati sviluppo di inibitori del FIX e ipersensibilità (inclusa anafilassi).

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore IX della coagulazione, codice ATC: B02BD04

Meccanismo d'azione. Il fattore IX è una glicoproteina a catena singola con una massa molecolare di circa 68.000 Dalton. È un fattore della coagulazione dipendente dalla vitamina K. Il fattore IX è attivato dal fattore XIa nella via intrinseca della coagulazione e dal complesso fattore VII/fattore tissutale nella via estrinseca. Il fattore IX attivato, in combinazione con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. A sua volta, la trombina converte il fibrinogeno in fibrina, con conseguente formazione di un coagulo. L'emofilia B è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue, legata al cromosoma X, dovuta a livelli ridotti di fattore IX e caratterizzata da emorragie nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontanee che successive a trauma accidentale o chirurgico. La terapia sostitutiva consente di innalzare il livello plasmatico di fattore IX e quindi di correggere temporaneamente la carenza di tale fattore e la diatesi emorragica. ALPROLIX (eftrenonacog alfa) è una proteina di fusione interamente ricombinante a lunga durata d'azione, costituita dal fattore IX della coagulazione umano unito con legame covalente al dominio Fc dell'immunoglobulina G1 umana e prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante. La regione Fc dell'immunoglobulina G1 umana si lega con il recettore neonatale dell'Fc. Tale recettore è espresso per tutta la vita e fa parte di un meccanismo naturale che protegge le immunoglobuline dalla degradazione lisosomiale, riportandole nel torrente ematico: da ciò deriva la loro lunga emivita plasmatica.

Efficacia e sicurezza clinica. La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di ALPROLIX sono state valutate in due studi *pivotali* internazionali, in aperto: uno studio di fase 3 in adulti e adolescenti, denominato studio I, e uno studio pediatrico di

fase 3, denominato studio II (vedere Popolazione pediatrica). Nello studio I è stata confrontata l'efficacia di due regimi di trattamento in profilassi (intervallo settimanale fisso con dosi di 50 UI/kg e intervallo personalizzato con 100 UI/kg inizialmente ogni 10 giorni) con quella del trattamento al bisogno. Nello studio II è stato arruolato un totale di 123 pazienti di sesso maschile precedentemente trattati (di età compresa tra 12 e 71 anni) affetti da emofilia B severa (attività endogena di FIX \leq 2%). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento con ALPROLIX e sono stati seguiti per un massimo di 77 settimane. Dei 123 soggetti che hanno completato lo studio I, 93 sono stati arruolati nello studio III (studio di estensione), con un follow-up totale mediano di 6,5 anni. **Profilassi con intervallo settimanale fisso e intervallo personalizzato.** La dose settimanale mediana per i soggetti nel braccio con intervallo settimanale fisso è stata di 45,17 UI/kg (scarto interquartile (*interquartile range*, IQR) 38,1-53,7) nello studio I. I corrispondenti tassi annualizzati mediani di sanguinamento (*Annualised Bleeding Rates*, ABR) nei soggetti valutabili ai fini dell'efficacia sono stati 2,95 (IQR: 1,01-4,35) e sono rimasti simili durante lo studio III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)). I soggetti presentavano una mediana di 0,38 (IQR: 0,00-1,43) emorragie articolari spontanee nello studio III. Per i soggetti nel braccio con intervallo personalizzato, l'intervallo di dosaggio mediano è stato di 12,53 giorni (IQR: 10,4-13,4) nello studio I. I corrispondenti ABR mediani sono stati 1,38 (IQR: 0,00-3,43) e sono rimasti simili durante lo studio III (1,85 [IQR: 0,76-4,0]). Gli intervalli di dosaggio e il consumo del fattore sono rimasti simili nello studio III (studio di estensione) rispetto allo studio I per entrambi i regimi di profilassi. Nessun episodio emorragico si è verificato nel 42% dei soggetti in regime di profilassi personalizzata e nel 23,0% dei soggetti in regime di profilassi settimanale. Nei soggetti in regime di profilassi con intervallo personalizzato è stata osservata una percentuale minore di soggetti con \geq 1 articolazione target al basale in confronto ai soggetti in regime di profilassi settimanale (rispettivamente 27,6% e 57,1%). Si noti che gli ABR di differenti concentrati di fattori della coagulazione e differenti studi clinici non sono paragonabili. **Trattamento degli episodi emorragici.** Dei 636 episodi emorragici osservati nello studio I, il 90,4% è stato controllato con un'unica iniezione e complessivamente il 97,3% è stato controllato con due iniezioni o meno. La dose mediana per iniezione per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 46,07 UI/kg (IQR: 32,86-57,03). La dose mediana complessiva per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 51,47 UI/kg (IQR 35,21-61,73) nel braccio di profilassi settimanale, 49,62 UI/kg (IQR: 35,71-94,82) nel braccio di profilassi con intervallo personalizzato e 46,58 UI/kg (IQR: 33,33-59,41) nel braccio con trattamento al bisogno. **Gestione perioperatoria (profilassi chirurgica).** Un totale di 35 interventi di chirurgia maggiore è stato effettuato ed esaminato in 22 soggetti (21 adulti e adolescenti e 1 paziente pediatrico <12 anni d'età) arruolati nello studio I e nello studio III. Dei 35 interventi di chirurgia maggiore, 28 interventi (80,0%) hanno richiesto una singola dose preoperatoria per il mantenimento dell'emostasi durante l'intervento. La dose mediana per iniezione per il mantenimento dell'emostasi durante l'intervento è stata di 94,7 UI/kg (intervallo: 49-152 UI/kg). La dose totale il giorno dell'intervento è stata compresa tra 49 e 341 UI/kg e la dose totale nel periodo perioperatorio di 14 giorni è stata compresa tra 60 e 1947 UI/kg. La risposta emostatica è stata giudicata eccellente o buona nel 100% degli interventi di chirurgia maggiore. **Popolazione pediatrica.** Nello studio II è stato arruolato un totale di 30 pazienti pediatrici di sesso maschile precedentemente trattati, affetti da emofilia B severa (attività endogena di FIX \leq 2%). I pazienti avevano meno di 12 anni d'età (15 avevano meno di 6 anni e 15 avevano un'età compresa tra 6 e <12 anni). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento con ALPROLIX e sono stati seguiti per un massimo di 52 settimane. Tutti e 30 i pazienti sono stati trattati con ALPROLIX con un regime di profilassi a una dose iniziale di 50-60 UI/kg ogni 7 giorni, con aggiustamenti della dose fino a un massimo di 100 UI/kg e intervallo di dosaggio da un minimo di una volta alla settimana a un massimo di due volte alla settimana. Dei 30 pazienti che hanno completato lo studio II, 27 sono stati arruolati nello studio III (studio di estensione). Il tempo mediano di permanenza negli studi II+III è stato di 2,88 anni e il numero mediano di giorni di esposizione è stato di 166. **Profilassi con regime personalizzato.** La dose settimanale mediana di ALPROLIX è stata di 59,40 UI/kg (scarto interquartile 52,95-64,78 UI/kg) per i soggetti di età <6 anni e 57,78 UI/kg (scarto interquartile 51,67-65,01 UI/kg) per i soggetti di età compresa tra 6 e <12 anni. L'intervallo di dosaggio complessivo mediano è stato di 6,99 giorni (scarto interquartile 6,94-7,03), senza differenze in termini di intervallo di dosaggio mediano tra le coorti d'età. Ad eccezione di un paziente per il quale l'ultima dose prescritta è stata di 100 UI/kg ogni 5 giorni, negli altri 29 pazienti l'ultima dose prescritta ammontava a un massimo di 70 UI/kg ogni 7 giorni. Il 33% dei soggetti pediatrici non ha manifestato alcun episodio emorragico. Gli intervalli di dosaggio e il consumo del fattore sono rimasti simili nello studio III rispetto allo studio II. I tassi

annualizzati mediani di sanguinamenti nei soggetti di età <12 anni valutabili ai fini dell'efficacia erano di 1,97 (scarto interquartile 0,00-3,13) nello studio II e sono rimasti simili durante lo studio III (studio di estensione). **Trattamento degli episodi emorragici.** Dei 60 eventi emorragici osservati nello studio II, il 75% è stato controllato con un'unica iniezione e complessivamente il 91,7% degli episodi emorragici è stato controllato con due iniezioni o meno. La dose mediana per iniezione per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 63,51 UI/kg (scarto interquartile 48,92-99,44). La dose mediana complessiva per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 68,22 UI/kg (scarto interquartile 50,89-126,19). **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Tutti gli studi farmacocinetici con ALPROLIX sono stati condotti in pazienti con emofilia B severa precedentemente trattati. I dati presentati in questo paragrafo sono stati ottenuti mediante test di coagulazione "one-stage" con un reagente aPTT a base di silice calibrato con gli standard plasmatici di fattore IX. Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate in 22 soggetti (\geq 19 anni) che ricevevano ALPROLIX (rFIXFc). Dopo un periodo di sospensione di almeno 120 ore (5 giorni), i soggetti hanno ricevuto una dose singola di 50 UI/kg di ALPROLIX. I campioni per gli studi di farmacocinetica sono stati prelevati prima della somministrazione della dose e, successivamente, in 11 determinati momenti, fino a 240 ore (10 giorni) dopo la somministrazione. I parametri farmacocinetici dell'analisi non compartimentale dopo una dose di 50 UI/kg di ALPROLIX sono riportati nella tabella 3.

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

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

¹ I parametri farmacocinetici sono presentati come media geometrica (IC 95%)
² Parametri farmacocinetici ottenuti dall'analisi compartimentale
Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; C_{max} = attività massima; AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) riferita al tempo di attività del FIX; t_{1/2} = emivita terminale; t_{1/2 α} = emivita di distribuzione; t_{1/2 β} = emivita di eliminazione; CL = *clearance*; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario; MRT = tempo medio di permanenza (*mean residence time*)

L'emivita di eliminazione di ALPROLIX (82 ore) è influenzata dalla regione Fc e in modelli animali è stato dimostrato che ciò è mediato dalle vie di riciclo del recettore Fc neonatale. È stato sviluppato un modello farmacocinetico di popolazione basato sui dati dell'attività del FIX di 161 soggetti di tutte le età (2-76 anni) con peso compreso tra 12,5 kg e 186,7 kg in tre studi clinici (12 soggetti di uno studio di fase 1/2a, 123 soggetti dello studio I e 26 soggetti dello studio II). La CL stimata di ALPROLIX in un adulto tipico di 70 kg è di 2,30 dL/h e il volume di distribuzione di ALPROLIX allo stato stazionario è di 194,8 dL. La media osservata (DS) del profilo attività-tempo dopo una singola dose di ALPROLIX in pazienti con emofilia B severa è riportato di seguito (vedere tabella 4).

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

Dose (UI/kg)	10 min	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	96 h	144 h	168 h	192 h	240 h	288 h
50	52,9 (30,6)	34,5 (7,3)	28,7 (6,7)	25,1 (5,1)	15,1 (3,9)	9,7 (3,0)	5,0 (1,6)	3,4 (1,1)	3,2 (1,9)	2,6 (1,0)	2,1 (0,9)	ND
100	112 (24)	ND	77,1 (12,8)	ND	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	ND	4,81 (1,67)	ND	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

¹ Vedere paragrafo 4.2; ND: non disponibile

Popolazione pediatrica. I parametri farmacocinetici di ALPROLIX sono stati determinati per gli adolescenti nello studio I (il prelievo dei campioni per gli studi

di farmacocinetica è stato effettuato prima della somministrazione e le valutazioni sono state condotte a tempi diversi fino a 336 ore (14 giorni) *post-dose*) e per

i bambini nello studio II (il prelievo dei campioni per gli studi di farmacocinetica è stato effettuato prima della somministrazione e le valutazioni sono state condotte in

7 tempi fino a 168 ore (7 giorni) *post-dose*). La tabella 5 riporta i parametri farmacocinetici calcolati a partire dai dati pediatrici di 35 soggetti di età inferiore ai 18 anni.

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Polvere. Saccarosio, L-istidina, Mannitolo, Polisorbato 20, Sodio idrossido (per regolare il pH), Acido cloridrico (per regolare il pH). **Solvente.** Sodio cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Dal momento che il trattamento può essere inefficace se il fattore IX della coagulazione viene adsorbito dalle superfici interne di alcuni dispositivi per iniezione, deve essere utilizzato solo il set per infusione fornito. **6.3 Periodo di validità. Flaconcino chiuso.** 4 anni. Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un singolo periodo non superiore a 6 mesi. La data di prelievamento del medicinale dal frigorifero deve essere annotata sulla scatola. Dopo essere stato conservato a temperatura ambiente, il medicinale non deve essere posto nuovamente in frigorifero. Il medicinale non deve essere usato dopo la data di scadenza stampata sul flaconcino e comunque non oltre sei mesi da quando la scatola è stata prelevata dal frigorifero. **Dopo la ricostituzione.** È stato dimostrato che la stabilità chimica e fisica è per 6 ore quando il medicinale è conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C). Il medicinale non utilizzato entro 6 ore deve essere eliminato. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. Proteggere il medicinale dalla luce solare diretta. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione.** Ogni confezione contiene: • polvere in un flaconcino in vetro di tipo I, con tappo in gomma clorobutilica, • 5 mL di solvente in una siringa preriempita in vetro di tipo I, con tappo dello stantuffo in gomma bromobutilica, • stantuffo, • un adattatore sterile per il flaconcino, per la ricostituzione, • un set per infusione sterile, • tampone(i) imbevuti di alcol, • cerotto(i), • garza(e). Confezione da 1. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** La polvere per preparazioni iniettabili contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con il solvente fornito (soluzione di sodio cloruro) nella siringa preriempita, utilizzando per la ricostituzione l'adattatore sterile per il flaconcino. Il flaconcino deve essere ruotato leggermente fino a completa dissoluzione della polvere. Per ulteriori informazioni sulla ricostituzione e la somministrazione leggere il foglio illustrativo. La soluzione ricostituita deve essere limpida a leggermente opalescente e incolore. Prima della somministrazione, il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per l'eventuale presenza di particelle e cambiamento del colore. Le soluzioni torbide o contenenti depositi non devono essere utilizzate. Il medicinale è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/16/1098/001
EU/1/16/1098/002
EU/1/16/1098/003
EU/1/16/1098/004
EU/1/16/1098/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

21/02/2019

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

Alprolix 250 UI – AIC:044888016/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €569,39; prezzo ex factory (IVA esclusa): €345,00

Alprolix 500 UI – AIC:044888016/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €1138,78; prezzo ex factory (IVA esclusa): €690,00

Alprolix 1000 UI – AIC:044888016/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €2277,55; prezzo ex factory (IVA esclusa): €1380,00

Alprolix 2000 UI – AIC:044888016/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €4555,10; prezzo ex factory (IVA esclusa): €2760,00

Alprolix 3000 UI – AIC:044888016/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €6832,66; prezzo ex factory (IVA esclusa): €4140,00

Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte dall'Autorità competente.

Classe di rimborsabilità: A-PHT

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – ematologo (RRL)