

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ALPROLIX 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable

ALPROLIX 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

ALPROLIX 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

ALPROLIX 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

ALPROLIX 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ALPROLIX 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de eftrenonacog alfa. Tras la reconstitución, cada ml de solución inyectable contiene aproximadamente 50 UI de eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de eftrenonacog alfa. Tras la reconstitución, cada ml de solución inyectable contiene aproximadamente 100 UI de eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1.000 UI de eftrenonacog alfa. Tras la reconstitución, cada ml de solución inyectable contiene aproximadamente 200 UI de eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 2.000 UI de eftrenonacog alfa. Tras la reconstitución, cada ml de solución inyectable contiene aproximadamente 400 UI de eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 3.000 UI de eftrenonacog alfa. Tras la reconstitución, cada ml de solución inyectable contiene aproximadamente 600 UI de eftrenonacog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una fase de la Farmacopea Europea frente a un estándar interno referenciado al estándar del factor IX de la OMS. La actividad específica de ALPROLIX es 55-84 UI/mg de proteína.

Eftrenonacog alfa (factor IX de coagulación recombinante humano, proteína de fusión Fc [rFIXFc]) consta de 867 aminoácidos. Es un producto de factor de alta pureza que se produce mediante tecnología de DNA recombinante en una línea celular embrionaria de riñón humano (HEK) sin la adición de ninguna proteína exógena de origen humano o animal en el cultivo celular, la purificación o la formulación final.

Excipiente con efecto conocido:
0,3 mmol (6,4 mg) de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: liofilizado, suelto o sólido de color blanco a blanquecino.
Disolvente: La disolución es límpida e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX).

ALPROLIX se puede usar en todos los grupos de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ALPROLIX en pacientes no tratados previamente. No se dispone de datos.

Control del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento se recomienda controlar adecuadamente los niveles de factor IX para estimar la dosis que se debe administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. La respuesta individual de los pacientes al factor IX puede variar y presentar distintas semividas y niveles de recuperación. La dosis basada en el peso corporal puede precisar ajustes en los pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de las intervenciones de cirugía mayor en particular, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de coagulación (actividad plasmática del factor IX).

Cuando se utilice una prueba de coagulación en una fase basada en el tiempo de tromboplastina (TTPA) *in vitro* para determinar la actividad del factor IX en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor IX se pueden ver afectados de forma considerable tanto por el tipo de reactivo TTPA como por el patrón de referencia utilizado en el análisis. Esto es importante, sobre todo cuando se cambia de laboratorio o de reactivo para la prueba.

Las mediciones realizadas con una prueba de coagulación en una fase que utilice un reactivo TTPA de caolín probablemente darán lugar a una infraestimación del nivel de actividad.

Posología

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y la magnitud de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de Fc de factor IX recombinante administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar actual de la OMS para los productos de factor IX. La actividad plasmática del factor IX se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX plasmático).

La actividad de 1 unidad internacional (UI) de Fc de factor IX recombinante equivale a la cantidad de factor IX presente en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de Fc de factor IX recombinante se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor IX en un 1% de la actividad normal (UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x {recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl)}

La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso. Si se requiere repetir la dosis para controlar la hemorragia, se debe tener en cuenta la prolongada semivida de ALPROLIX (ver sección 5.2). No se prevé un retraso en el tiempo transcurrido hasta la actividad máxima.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La Tabla 1 se puede usar como guía posológica en los episodios hemorrágicos y durante la cirugía:

Tabla 1: Guía posológica de ALPROLIX para el tratamiento de los episodios hemorrágicos y durante la cirugía

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de factor IX (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas) / Duración del tratamiento (días)
<u>Hemorragia</u>		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20 - 40	Repetir la inyección cada 48 horas, hasta que, en función del dolor, el episodio hemorrágico se haya resuelto o hasta que se produzca la cicatrización.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repetir la inyección cada 24 a 48 horas hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
<u>Cirugía</u>		
Cirugía menor, incluidas las extracciones dentales	30 - 60	Repetir la inyección al cabo de 24 horas, según necesidad hasta que se produzca la cicatrización ¹ .
<u>Cirugía mayor</u>	80 - 100 (antes y después de la cirugía)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas según sea necesario hasta la cicatrización adecuada de la herida y después continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30 % al 60 % (UI/dl).

¹En ciertos pacientes y circunstancias, el intervalo de dosificación se puede prolongar hasta 48 horas (ver sección 5.2 para consultar los datos farmacocinéticos).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra las hemorragias, las pautas de tratamiento iniciales recomendadas son o bien de:

- 50 UI/kg una vez a la semana, con ajuste de la dosis en función de la respuesta individual, o bien de
 - 100 UI/kg una vez cada 10 días, con ajuste del intervalo en función de la respuesta individual.
- Algunos pacientes que están bien controlados con una pauta de una vez cada 10 días podrían recibir tratamiento con un intervalo de 14 días o más.

La dosis máxima recomendada para la profilaxis es de 100 UI/kg

Personas de edad avanzada

Se dispone de experiencia limitada en los pacientes ≥ 65 años.

Población pediátrica

Los niños menores de 12 años pueden precisar dosis más altas o más frecuentes y la dosis inicial recomendada es de 50-60 UI/kg cada 7 días. En los adolescentes de edad igual o superior a 12 años, las recomendaciones posológicas son las mismas que en los adultos. Ver las secciones 5.1 y 5.2.

La dosis máxima recomendada para la profilaxis es de 100 UI/kg

Forma de administración

Vía intravenosa.

En el caso de autoadministración o administración por parte de un cuidador, se requiere un entrenamiento adecuado.

ALPROLIX se debe inyectar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se debe determinar en función del grado de comodidad del paciente y no debe superar los 10 ml/min.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (factor IX de coagulación recombinante humano y/o dominio Fc) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con ALPROLIX. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como habón urticarial, urticaria generalizada, tirantez de pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de choque anafiláctico, se debe instaurar el tratamiento médico estándar para el choque.

Inhibidores

Después del tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humano, los pacientes deben ser monitorizados para detectar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores), que se deben cuantificar en Unidades Bethesda (UB) utilizando un análisis biológico adecuado.

En la bibliografía médica existen informes que muestran una correlación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y la aparición de reacciones alérgicas. Por lo tanto, en los pacientes que experimentan reacciones alérgicas se debe evaluar la presencia de inhibidores. Hay que destacar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden presentar un mayor riesgo de anafilaxia en exposiciones posteriores al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las primeras administraciones de factor IX deben ser realizadas, de acuerdo con el criterio del médico responsable del tratamiento, bajo observación médica en instalaciones en las que se pueda proporcionar una asistencia médica adecuada en caso de reacciones alérgicas.

Tromboembolia

Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas con los productos de factor IX, se debe iniciar una vigilancia clínica para detectar signos precoces de trombosis y coagulopatías de consumo con análisis biológicos adecuados, cuando se administre este producto a pacientes con enfermedades hepáticas, a pacientes posoperados, a niños lactantes recién nacidos o a pacientes con riesgo de eventos trombóticos o

coagulación intravascular diseminada (CID). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con ALPROLIX debe ser valorado frente al riesgo de estas complicaciones.

Acontecimientos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular ya existentes, el tratamiento de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones asociadas al catéter

Si para la administración es necesario un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, incluidas las infecciones locales, la bacteriemia y la trombosis en el lugar de colocación del catéter.

Registro del número de lote

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre ALPROLIX a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de tener una relación entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones descritas son válidas tanto para adultos como para niños.

Consideraciones relativas a los excipientes

Este medicamento contiene 0,3 mmol (o 6,4 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de ALPROLIX con otros medicamentos. No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con ALPROLIX. Se realizó un estudio de transferencia placentaria en ratones (ver sección 5.3). Dado que la hemofilia B aparece de forma rara en las mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso del factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, solo se debe usar el factor IX durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con ALPROLIX.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ALPROLIX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado de forma rara reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (entre las que se pueden encontrar angioedema, escozor y punzadas en el lugar de la perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, tirantez de

pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que en algunos casos pueden evolucionar a anafilaxia grave (incluido choque). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia grave y han aparecido en clara asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX (ver también sección 4.4). Se han notificado casos de síndrome nefrótico tras intentar inducir tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor IX. Si aparecen dichos inhibidores, la situación se manifestará en forma de respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, siendo el riesgo mayor para las preparaciones de baja pureza. La utilización de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. La utilización de factor IX de alta pureza raramente se asocia con complicaciones tromboembólicas.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias mostradas en la siguiente tabla se observaron en un total de 153 pacientes con hemofilia B grave en ensayos clínicos de fase 3 y en un estudio de extensión. El número total de días de exposición fue de 17.080 días, con una mediana de 100 (intervalo 1 - 351) días de exposición por sujeto.

La Tabla 2, que figura a continuación, está ordenada conforme a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS y nivel terminológico preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con ALPROLIX en los ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Mareo	Poco frecuente
	Disgeusia	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Parestesia oral	Frecuente
	Olor del aliento	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Uropatía obstructiva	Frecuente
	Hematuria	Poco frecuente
	Cólico de riñón	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Poco frecuente
	Dolor en el lugar de perfusión	Poco frecuente

Experiencia poscomercialización

En la experiencia poscomercialización, se han observado desarrollo de inhibidores del factor IX e hipersensibilidad (incluida anafilaxia).

Población pediátrica

Se prevé que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean similares a los de los adultos. Para consultar la extensión y caracterización por edad de la base de datos de seguridad en los niños, ver sección 5.1.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han caracterizado los efectos de dosis de ALPROLIX superiores a las recomendadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factor IX de coagulación sanguínea, código ATC: B02BD04

Mecanismo de acción

El factor IX es una glicoproteína de cadena simple con una masa molecular de alrededor de 68.000 Daltons. Es un factor de la coagulación dependiente de la vitamina K. El factor IX es activado en la vía intrínseca de la coagulación por el factor XIa y en la vía extrínseca por el complejo factor VII/ factor tisular. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa al factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte a su vez el fibrinógeno en fibrina y se forma el coágulo sanguíneo. La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al cromosoma X que se debe a una disminución de los niveles de factor IX, lo que da lugar a hemorragias en las articulaciones, los músculos o los órganos internos, ya sea de forma espontánea o como consecuencia de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta el nivel plasmático del factor IX, lo que permite corregir temporalmente la deficiencia de este factor y la tendencia a las hemorragias.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) es una proteína de fusión totalmente recombinante de acción prolongada que está constituida por factor IX de coagulación humano unido covalentemente al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1 y que se fabrica mediante tecnología de DNA recombinante.

La región Fc de la inmunoglobulina humana G1 se une con el receptor Fc neonatal. Este receptor se expresa durante toda la vida como parte de una vía natural que protege a las inmunoglobulinas de la degradación lisosómica al reciclar estas proteínas de vuelta a la circulación, lo que causa su prolongada semivida plasmática.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad, eficacia y farmacocinética de ALPROLIX se evaluaron en 2 estudios pivotaes multinacionales abiertos: un estudio de fase 3, al que se hará referencia como estudio I, y un estudio pediátrico de fase 3, al que se hará referencia como estudio II (ver Población pediátrica).

En el estudio I se comparó la eficacia de 2 pautas de tratamiento profilácticas (intervalo semanal fijo e intervalo individualizado) con el tratamiento a demanda. En el estudio se inscribió a un total de 123 pacientes varones previamente tratados (de 12 a 71 años) con hemofilia B grave ($\leq 2\%$ de actividad del FIX endógeno). Todos los pacientes recibieron tratamiento con ALPROLIX y se les realizó un seguimiento de hasta 77 semanas.

En el grupo del intervalo semanal fijo, los sujetos recibieron ALPROLIX para profilaxis de rutina con una dosis inicial de 50 UI/kg. En el grupo del intervalo individualizado, los sujetos recibieron ALPROLIX para profilaxis de rutina con una dosis fija de 100 UI/kg y un intervalo de dosificación que comenzaba cada 10 días. Además, en el estudio I se evaluó la eficacia hemostática en el tratamiento de los episodios hemorrágicos y se determinó la eficacia hemostática durante el tratamiento perioperatorio de los sujetos sometidos a intervenciones de cirugía mayor.

Profilaxis semanal fija e intervalos individualizados:

Para los sujetos evaluables enrolados en el grupo de profilaxis de intervalo semanal fijo del estudio I, la mediana de la dosis semanal fue de 45,17 UI/kg (intervalo intercuartílico: 38,1 - 53,7). Para los sujetos evaluables enrolados en el grupo de profilaxis de intervalo individualizado del estudio I, la mediana del intervalo fue de 12,53 días (intervalo intercuartílico: 10,4 - 13,4).

Las medianas de las tasas de hemorragia anualizadas (THA) en los sujetos evaluables para la eficacia fueron de 2,95 (intervalo intercuartílico: 1,01-4,35) para los del grupo de profilaxis de intervalo semanal fijo, 1,38 (intervalo intercuartílico: 0,00-3,43) para los del grupo de profilaxis de intervalo individualizado y 17,69 (intervalo intercuartílico: 10,77-23,24) para los del grupo de tratamiento a demanda. No se observaron episodios hemorrágicos en el 42% de los sujetos durante el régimen de profilaxis individualizada ni en el 23,0% de los sujetos durante el régimen de profilaxis semanal. Se observó un porcentaje menor de sujetos en el grupo de profilaxis de intervalo individualizado con ≥ 1 articulación objetivo en la situación basal que en el grupo de profilaxis semanal (27,6% y 57,1%, respectivamente). Hay que señalar que la THA no es comparable entre diferentes concentrados del factor ni entre diferentes estudios clínicos.

Tratamiento de las hemorragias: De los 636 episodios hemorrágicos observados durante el estudio I, el 90,4% se controlaron con 1 inyección y el 97,3% con 2 inyecciones o menos. La mediana de la dosis media por inyección para tratar un episodio hemorrágico fue 46,07 (intervalo intercuartílico: 32,86 - 57,03) UI/kg. La mediana de la dosis global para tratar un episodio hemorrágico fue de 51,47 UI/kg (intervalo intercuartílico: 35,21-61,73) en el grupo de profilaxis semanal, 49,62 UI/kg (35,71-94,82) en el grupo de profilaxis de intervalo individualizado y 46,58 UI/kg (33,33-59,41) en el grupo de tratamiento a demanda.

Población pediátrica

En el estudio II se inscribió a un total de 30 pacientes pediátricos varones previamente tratados que padecían hemofilia B grave ($\leq 2\%$ de actividad del FIX endógeno). Los pacientes eran menores de 12 años (15 eran < 6 años y 15 tenían entre 6 y < 12 años). Todos los pacientes recibieron tratamiento con ALPROLIX y se les realizó un seguimiento de hasta 52 semanas.

Los 30 pacientes del estudio fueron tratados con ALPROLIX con una pauta posológica de profilaxis individualizada, comenzando con 50-60 UI/kg cada 7 días, con un ajuste de la dosis hasta un máximo de

100 UI/kg y un intervalo de dosificación entre un mínimo de una vez a la semana y un máximo de dos veces por semana.

Régimen de profilaxis individualizada:

La mediana de la dosis semanal media de ALPROLIX fue de 59,40 UI/kg (intervalo intercuartílico: 52,95 - 64,78 UI/kg) en los sujetos <6 años y de 57,78 UI/kg (intervalo intercuartílico: 51,67 - 65,01 UI/kg) en los sujetos de 6 a <12 años. La mediana del intervalo de dosificación global fue de 6,99 días (intervalo intercuartílico: 6,94 - 7,03), sin diferencias en la mediana del intervalo de dosificación entre las cohortes de edad. Con la excepción de un paciente cuya última dosis prescrita fue de 100 UI/kg cada 5 días, las últimas dosis prescritas de los otros 29 pacientes fueron de hasta 70 UI/kg cada 7 días. El 33% de los pacientes pediátricos no presentaron episodios hemorrágicos.

Las medianas de las tasas de hemorragia anualizadas en sujetos <12 años evaluables para la eficacia fueron de 1,97 (intervalo intercuartílico: 0,00-3,13).

Tratamiento de las hemorragias: De los 60 episodios hemorrágicos observados durante el estudio II, el 75% se controlaron con 1 inyección y el 91,7% con 2 inyecciones o menos. La mediana de la dosis media por inyección para tratar un episodio hemorrágico fue 63,51 (intervalo intercuartílico: 48,92 - 99,44) UI/kg. La mediana de la dosis global para tratar un episodio hemorrágico fue 68,22 UI/kg (intervalo intercuartílico: 50,89 - 126,19).

Tratamiento perioperatorio (profilaxis quirúrgica):

Se realizaron y evaluaron un total de 29 intervenciones de cirugía mayor en 19 sujetos (17 adultos, 1 adolescente y 1 paciente pediátrico <12 años) del estudio I y de un estudio de extensión. De las 29 intervenciones de cirugía mayor, 24 intervenciones (82,8%) necesitaron una única dosis preoperatoria para mantener la hemostasia durante la intervención. La mediana de la dosis media por inyección para mantener la hemostasia durante la intervención fue 94,7 UI/kg (intervalo: 49 - 152 UI/kg). La dosis total administrada el día de la intervención osciló entre 51 y 318 UI/kg y la dosis total en el periodo perioperatorio de 14 días osciló entre 60 y 1.947 UI/kg.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ALPROLIX se realizaron en pacientes previamente tratados que padecían hemofilia B grave. Los datos que se presentan en esta sección se obtuvieron mediante el ensayo de coagulación en una fase con un reactivo TTPA de sílice calibrado frente a patrones de plasma con factor IX.

Las propiedades farmacocinéticas se evaluaron en 22 sujetos (≥ 19 años) tratados con ALPROLIX (rFIXFc). Tras un periodo de lavado de al menos 120 horas (5 días), los sujetos recibieron una dosis única de 50 UI/kg de ALPROLIX. Se recogieron muestras farmacocinéticas antes de la dosis y con posterioridad a la misma en 11 puntos temporales que se extendieron hasta 240 horas (10 días) después de la dosis. Los parámetros farmacocinéticos del análisis no compartimental después de una dosis de 50 UI/kg de ALPROLIX se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de ALPROLIX (dosis de 50 UI/kg)

Parámetros farmacocinéticos ¹	ALPROLIX (IC del 95 %)
	N = 22
Recuperación incremental (UI/dl por UI/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/Dosis (UI*h/dl por 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)
TRM (h)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ee} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Tiempo hasta 1% (días) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Los parámetros farmacocinéticos se presentan en medias geométricas (IC del 95%)

² Estos parámetros farmacocinéticos se han obtenido del análisis compartimental

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; C_{max}= actividad máxima; AUC = área bajo la curva de actividad del FIX - tiempo; t_{1/2} = semivida terminal; t_{1/2α}= semivida de distribución; t_{1/2β} = semivida de eliminación; CL = aclaramiento; V_{ee} = volumen de distribución en el estado estacionario; TRM = tiempo de residencia medio.

La semivida de eliminación de ALPROLIX (82 horas) está influenciada por la región Fc, que en modelos de animales ha mostrado estar mediada por las vías de reciclaje del receptor Fc neonatal.

Se ha desarrollado un modelo de farmacocinética poblacional basado en los datos de actividad del FIX de 161 sujetos de todas las edades (2 - 76 años) de entre 12,5 kg y 186,7 kg en tres ensayos clínicos (12 sujetos en un ensayo de fase 1/2a, 123 sujetos en el estudio I y 26 sujetos en el estudio II). La estimación del aclaramiento (CL) de ALPROLIX para un adulto normal de 70 kg es de 2,30 dl/h y el volumen de distribución de ALPROLIX en estado estacionario es de 194,8 dl, respectivamente. El perfil observado medio (DE) del tiempo de actividad después de una dosis única de ALPROLIX en pacientes con hemofilia B grave se muestra a continuación (ver la Tabla 4).

Tabla 4: Actividad observada media (DE) del FIX [UI/dl] después de una dosis única de ALPROLIX¹ en pacientes ≥12 años

Dosis (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 Ver sección 4.2; ND: no disponible

Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos de ALPROLIX se determinaron en los adolescentes del estudio I (el muestreo farmacocinético se realizó antes de la dosis, seguido de una evaluación en múltiples puntos temporales que se extendieron hasta 336 horas [14 días] después de la dosis) y en los niños del estudio II (el muestreo farmacocinético se realizó antes de la dosis, seguido de una evaluación en 7 puntos temporales que se extendieron hasta 168 horas [7 días] después de la dosis). En la Tabla 5 se presentan los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los datos pediátricos de 35 sujetos menores de 18 años.

Tabla 5: Comparación de los parámetros FC de ALPROLIX (rFIXFc) por categorías de edad

Parámetros FC ¹	Estudio II		Estudio I
	<6 años (2, 4)	6 a <12 años (6, 10)	12 a <18 años (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
RI (UI/dl por UI/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/Dosis (UI*h/dl por 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)
TRM (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_{ee} (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

¹ Los parámetros FC derivados del análisis no compartimental se presentan en medias geométricas (IC del 95%)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RI = recuperación incremental; AUC = área bajo la curva de actividad del FIX - tiempo; t_{1/2} = semivida terminal; MRT = tiempo de residencia medio; CL = aclaramiento; V_{ee} = volumen de distribución en el estado estacionario

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los ensayos de trombogenicidad en conejos (modelo de estasis de Wessler) y los estudios de toxicidad a dosis repetidas (que incluyeron la evaluación de la toxicidad local, los órganos reproductores masculinos y los parámetros electrocardiográficos) en ratas y monos. No se han realizado estudios para investigar la genotoxicidad, la carcinogenicidad, la toxicidad para la reproducción o el desarrollo fetoembrionario. En los estudios de transferencia placentaria, se ha constatado que ALPROLIX atraviesa la placenta en pequeñas cantidades en los ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sacarosa

L-histidina

Manitol

Polisorbato 20

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Disolvente

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Solo se debe usar el equipo de perfusión suministrado, ya que el factor IX de coagulación se puede adsorber a las superficies internas de otros equipos de inyección con el consiguiente fracaso terapéutico.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Durante el periodo de validez, el medicamento se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 6 meses. Se debe anotar en la caja la fecha de extracción del medicamento de la nevera. Tras la conservación a temperatura ambiente, el medicamento no se puede reintroducir en la nevera. El medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el vial o seis meses después de retirar la caja de la nevera, según cuál de estas circunstancias se produzca primero.

Tras la reconstitución

La estabilidad química y física se ha demostrado durante 6 horas cuando se conservaba a temperatura ambiente (hasta 30 °C). Si el medicamento no se utiliza en un plazo de 6 horas, se debe desechar. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución. De lo contrario, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario. Proteger el medicamento de la luz solar directa.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración

Cada envase contiene:

- polvo en un vial de vidrio tipo 1 con un tapón de goma de clorobutilo
- 5 ml de disolvente en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con un tapón de émbolo de goma de bromobutilo
- un vástago del émbolo
- un adaptador del vial estéril para la reconstitución
- un equipo de perfusión estéril
- toallita(s) con alcohol
- tirita(s)
- gasa(s).

Tamaño de envase: 1.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo para inyectable de cada vial se debe reconstituir con el disolvente suministrado (disolución de cloruro de sodio) de la jeringa precargada utilizando el adaptador del vial estéril para la reconstitución.

El vial se debe mover suavemente en círculos hasta que todo el polvo se haya disuelto.

Consultar el prospecto para información adicional sobre la reconstitución y la administración.

La solución reconstituida debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora. El medicamento reconstituido se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas y signos de cambio de color antes de la administración. No utilice soluciones que presenten un aspecto turbio o contengan depósitos.

Este medicamento es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/mayo/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del principio activo biológico.

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709-4627
EE.UU.

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ALPROLIX 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable

ALPROLIX 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

ALPROLIX 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

ALPROLIX 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

ALPROLIX 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

eftrenonacog alfa

factor IX de coagulación recombinante, proteína de fusión Fc

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Polvo: 250 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 50 UI/ml tras reconstitución),

Polvo: 500 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 100 UI/ml tras reconstitución)

Polvo: 1.000 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 200 UI/ml tras reconstitución)

Polvo: 2.000 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 400 UI/ml tras reconstitución)

Polvo: 3.000 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 600 UI/ml tras reconstitución)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo:

sacarosa, L-histidina, manitol, polisorbato 20, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

Disolvente:

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial de polvo, 5 ml de disolvente en una jeringa precargada, 1 vástago del émbolo, 1 adaptador del vial, 1 equipo de perfusión, 2 toallitas con alcohol, 2 tiritas, 1 gasa

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa, tras la reconstitución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Un vídeo con instrucciones sobre cómo preparar y administrar ALPROLIX está disponible al escanear el código QR con un teléfono inteligente o a través de la página web

Código QR a incluir + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Usar en un plazo máximo de 6 horas tras la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservar en nevera.

No congelar.

Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único de hasta 6 meses. No se debe reintroducir en la nevera tras la conservación a temperatura ambiente.

Fecha de extracción de la nevera:

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ALPROLIX 250 UI polvo para inyectable

ALPROLIX 500 UI polvo para inyectable

ALPROLIX 1000 UI polvo para inyectable

ALPROLIX 2000 UI polvo para inyectable

ALPROLIX 3000 UI polvo para inyectable

eftrenonacog alfa
factor IX de coagulación recombinante
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

250 UI

500 UI

1000 UI

2000 UI

3000 UI

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para ALPROLIX
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ALPROLIX 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable
ALPROLIX 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
ALPROLIX 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
ALPROLIX 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
ALPROLIX 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

eftrenonacog alfa factor IX de coagulación recombinante, proteína de fusión Fc

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ALPROLIX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ALPROLIX
3. Cómo usar ALPROLIX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ALPROLIX
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de preparación y administración

1. Qué es ALPROLIX y para qué se utiliza

ALPROLIX contiene el principio activo eftrenonacog alfa, un factor IX de coagulación recombinante, proteína de fusión Fc. El factor IX es una proteína producida de forma natural por el cuerpo y es necesaria para que la sangre forme coágulos y detener las hemorragias.

ALPROLIX es un medicamento utilizado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias en los pacientes de todos los grupos de edad con hemofilia B (un trastorno hemorrágico hereditario causado por una deficiencia del factor IX).

ALPROLIX se prepara mediante tecnología recombinante sin la adición de ningún componente de origen humano o animal en el proceso de fabricación.

Como actúa ALPROLIX

En los pacientes con hemofilia B, el factor IX está ausente o no funciona adecuadamente. ALPROLIX se utiliza para sustituir el factor IX ausente o deficiente. ALPROLIX aumenta las concentraciones de

factor IX en la sangre y corrige temporalmente la tendencia a sufrir hemorragias. La proteína de fusión Fc de ALPROLIX prolonga la duración de la acción del medicamento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ALPROLIX

No use ALPROLIX:

- si es alérgico al eftrenonacog alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar ALPROLIX.

- Existe una pequeña posibilidad de que sufra una reacción anafiláctica (una reacción alérgica grave y repentina) a ALPROLIX. Entre los signos de las reacciones alérgicas se encuentran picor generalizado, ronchas, sensación de opresión en el pecho, dificultad para respirar y presión arterial baja. Si aparece cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la inyección y póngase en contacto con su médico.
- Consulte a su médico si cree que no está consiguiendo controlar las hemorragias con la dosis que recibe, ya que pueden existir varios motivos para ello. Por ejemplo, la formación de anticuerpos (también conocidos como inhibidores) contra el factor IX es una complicación conocida que puede ocurrir durante el tratamiento de la hemofilia B. Los anticuerpos impiden que el tratamiento actúe adecuadamente. Su médico comprobará si esto es así. No aumente la dosis total de ALPROLIX para controlar las hemorragias sin hablar antes con su médico.

Los pacientes con un inhibidor del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia durante tratamientos futuros con factor IX. Por lo tanto, si experimenta reacciones alérgicas como las descritas más arriba, se le deberá hacer un análisis para comprobar la presencia de un inhibidor.

Los medicamentos de factor IX pueden aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos no deseados en su cuerpo, especialmente si tiene factores de riesgo para desarrollar coágulos sanguíneos. Los síntomas de un posible coágulo sanguíneo no deseado pueden incluir: dolor y/o sensibilidad al tacto a lo largo de una vena, hinchazón inesperada de un brazo o pierna o falta de aliento repentina o dificultad para respirar.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, incluidas las infecciones locales, la presencia de bacterias en la sangre y los coágulos sanguíneos en el lugar de inserción del catéter.

Documentación

Le recomendamos encarecidamente que cada vez que se administre ALPROLIX, se anoten el nombre y el número de lote del producto.

Otros medicamentos y ALPROLIX

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de ALPROLIX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

ALPROLIX contiene sodio

Este medicamento contiene 6,4 mg de sodio por vial tras la preparación. Consulte a su médico si sigue una dieta pobre en sodio.

3. Cómo usar ALPROLIX

El tratamiento con ALPROLIX lo iniciará un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico (ver sección 7). En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

ALPROLIX se administra mediante inyección en una vena. Usted u otra persona puede administrar ALPROLIX después de recibir el entrenamiento necesario. Su médico decidirá la dosis de ALPROLIX (en Unidades Internacionales o “UI”) que usted recibirá. La dosis dependerá de sus necesidades individuales de tratamiento de sustitución del factor IX y de si se utiliza para la prevención o el tratamiento de las hemorragias. Consulte a su médico si cree que no está consiguiendo controlar las hemorragias con la dosis que recibe.

Con qué frecuencia necesitará una inyección, dependerá del grado de eficacia que ALPROLIX esté mostrando con usted. Su médico le realizará las pruebas de laboratorio pertinentes para asegurarse de que tiene concentraciones adecuadas de factor IX en la sangre.

Tratamiento de las hemorragias

La dosis de ALPROLIX se calcula en función de su peso corporal y de las concentraciones de factor IX que se desean conseguir. Las concentraciones objetivo de factor IX dependen de la gravedad y la localización de la hemorragia.

Prevención de las hemorragias

Si está utilizando ALPROLIX para evitar las hemorragias, su médico le calculará la dosis.

La dosis habitual de ALPROLIX es de 50 UI por kg de peso corporal, administradas una vez a la semana, o 100 UI por kg de peso corporal, administradas una vez cada 10 días. Su médico puede ajustar la dosis o el intervalo. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, puede ser necesario usar intervalos de dosificación más cortos o dosis mayores.

Uso en niños y adolescentes

ALPROLIX se puede utilizar en niños y adolescentes de todas las edades. En los niños menores de 12 años, pueden ser necesarias dosis más altas o inyecciones más frecuentes y la dosis habitual es de 50 a 60 UI por kg de peso corporal, administradas una vez cada 7 días.

Si usa más ALPROLIX del que debe

Informe a su médico lo antes posible. Siga exactamente las instrucciones de administración de ALPROLIX indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar ALPROLIX

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome su dosis tan pronto se acuerde y después reanude su pauta normal de dosificación. Si no está seguro de lo que debe hacer, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con ALPROLIX

No interrumpa el tratamiento con ALPROLIX sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento con ALPROLIX, es posible que ya no esté protegido contra las hemorragias o que una hemorragia ya existente no se detenga.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen reacciones alérgicas graves y repentinas (reacción anafiláctica), la inyección se debe interrumpir inmediatamente. Se debe poner en contacto con su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de las reacciones alérgicas: hinchazón de la cara, erupción, picor generalizado, ronchas, sensación de tirantez en el pecho, dificultad para respirar, escozor y pinchazos en el lugar de la inyección, escalofríos, sofocos, dolor de cabeza, sensación general de malestar, náuseas, agitación, latido cardíaco rápido y presión arterial baja.

Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, entumecimiento o cosquilleo en la boca, dolor en el costado con sangre en la orina (uropatía obstructiva).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): mareo, alteraciones del gusto, mal aliento, sensación de cansancio, dolor en la zona de inyección, latido cardíaco rápido, sangre en la orina (hematuria), dolor en el costado (cólico de riñón), presión arterial baja y disminución del apetito.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ALPROLIX

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Alternativamente, ALPROLIX se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 6 meses. Anote en la caja la fecha en la que se extrajo ALPROLIX de la nevera y se dejó a temperatura ambiente. Tras la conservación a temperatura ambiente, el medicamento no se debe volver a introducir en la nevera.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. No utilice este medicamento si se ha conservado a temperatura ambiente durante más de 6 meses.

Una vez haya preparado ALPROLIX, debe utilizarlo inmediatamente. Si no puede usar la solución preparada de ALPROLIX de inmediato, debe utilizarla en un plazo máximo de 6 horas si se ha conservado a temperatura ambiente. No refrigere la solución después de prepararla. Proteja la solución de la luz solar directa.

La solución preparada debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora. No utilice este medicamento si observa que está turbio o contiene partículas visibles.

Este medicamento es para un solo uso.

Elimine adecuadamente cualquier resto de solución no utilizada. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ALPROLIX

Polvo:

- El principio activo es eftrenonacog alfa (factor IX de coagulación recombinante, proteína de fusión Fc). Cada vial de ALPROLIX contiene nominalmente 250, 500, 1.000, 2.000 o 3.000 UI de eftrenonacog alfa.
- Los demás componentes son sacarosa, L-histidina, manitol, polisorbato 20, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico. Ver sección 2 si sigue una dieta pobre en sodio.

Disolvente:

5 ml de cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

ALPROLIX se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo es un polvo o torta de color blanco a blanquecino. El disolvente suministrado para la preparación de la solución inyectable es una disolución transparente e incolora. Tras la preparación, la solución para inyectar es de transparente a ligeramente opalescente e incolora.

Cada envase de ALPROLIX contiene 1 vial de polvo, 5 ml de disolvente en una jeringa precargada, 1 vástago del émbolo, 1 adaptador del vial, 1 equipo de perfusión, 2 toallitas con alcohol, 2 tiritas y 1 gasa.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

България

Суидиш Орфан Биовитрум

Клон България ООД

Тел.: +359 2437 4997

e-mail: mail.bg@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: +420 296 183 236

e-mail: mail.cz@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +49 89 55066760

e-mail: mail.de@sobi.com

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o CentralPharma Communications OÜ

Tel. +372 6 015 540

e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

Ελλάδα

Sobi Single Member I.K.E.

Tel. + 30 210 7264067

e-mail: info.greece@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

Lietuva

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o UAB CentralPharma Communications

Tel: +370 5 2430444

e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi
Fióktelepe

Tel: +36 1 998 99 47

e-mail: mail.hu@sobi.com

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Tel: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

e-mail: mail.no@sobi.com

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +43 1 253 91 5584

e-mail: mail.de@sobi.com

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

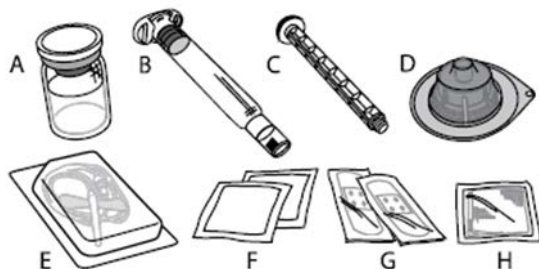
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Dé la vuelta al prospecto para consultar la sección 7. Instrucciones de preparación y administración

7. Instrucciones de preparación y administración

El procedimiento siguiente describe la preparación y administración de ALPROLIX.

ALPROLIX se administra mediante inyección intravenosa (IV) después de disolver el polvo inyectable con el disolvente suministrado en la jeringa precargada. El envase de ALPROLIX contiene:



- A) 1 vial de polvo
- B) 5 ml de disolvente en una jeringa precargada
- C) 1 vástago del émbolo
- D) 1 adaptador del vial
- E) 1 equipo de perfusión
- F) 2 toallitas con alcohol
- G) 2 tiritas
- H) 1 gasa

ALPROLIX no se debe mezclar con otras soluciones inyectables o para perfusión.

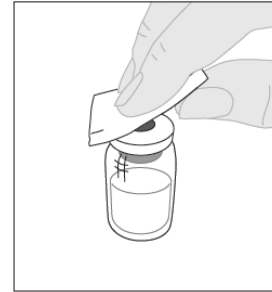
Lávese las manos antes de abrir el envase.

Preparación:

1. Compruebe el nombre y la dosis del medicamento en el envase, para asegurarse de que contiene el medicamento adecuado. Compruebe la fecha de caducidad en la caja de ALPROLIX. No utilice el medicamento si está caducado.
2. Si ALPROLIX se ha conservado en la nevera, deje que el vial de ALPROLIX (A) y la jeringa de disolvente (B) alcancen la temperatura ambiente antes del uso. No utilice calor externo.
3. Coloque el vial sobre una superficie limpia y plana. Retire la cápsula de cierre de plástico del vial de ALPROLIX.

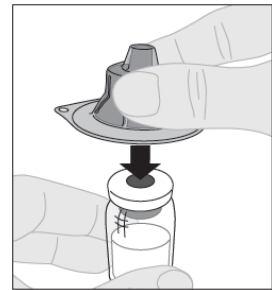


4. Limpie la parte superior del vial con una de las toallitas con alcohol (F) suministradas en el envase y deje que se seque al aire. No toque la parte superior del vial ni permita que entre en contacto con nada una vez la haya limpiado.

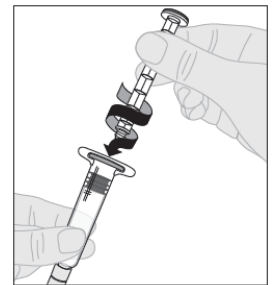


5. Desprenda la tapa protectora de papel del adaptador del vial de plástico transparente (D). No extraiga el adaptador de su cápsula de cierre protectora. No toque el interior del envase del adaptador del vial.

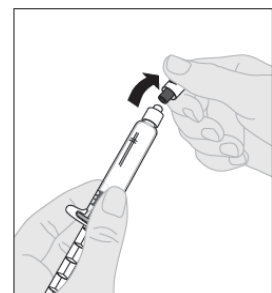
6. Sostenga el adaptador del vial en su cápsula de cierre protectora y colóquelo directamente sobre la parte superior del vial. Presione firmemente hacia abajo hasta que el adaptador encaje en la parte superior del vial, con el perforador del adaptador atravesando el tapón del vial.



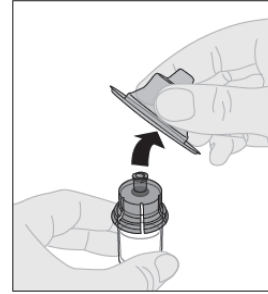
7. Acople el vástago del émbolo (C) a la jeringa de disolvente insertando la punta del vástago en la apertura del émbolo de la jeringa. Gire el vástago del émbolo firmemente en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede bien asentado en el émbolo de la jeringa.



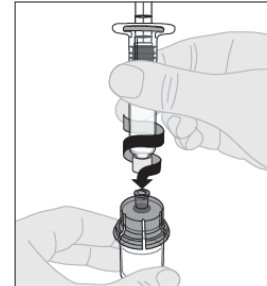
8. Desprenda la cápsula de cierre de seguridad inviolable de plástico blanco de la jeringa de disolvente doblándola por la cápsula de cierre de perforación hasta que se rompa. Deje la cápsula de cierre aparte colocándola con la parte de arriba mirando hacia abajo sobre una superficie plana. No toque el interior de la cápsula de cierre ni la punta de la jeringa.



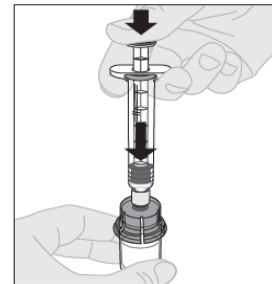
9. Retire la cápsula de cierre protectora del adaptador levantándola y deséchela.



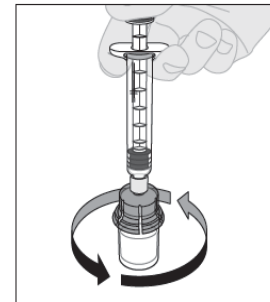
10. Conecte la jeringa de disolvente al adaptador del vial insertando la punta de la jeringa en la apertura del adaptador. Empuje firmemente y gire la jeringa en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede bien conectada.



11. Presione lentamente hacia abajo el vástago del émbolo para inyectar todo el disolvente en el vial de ALPROLIX.

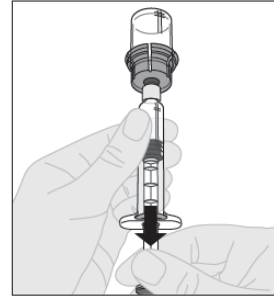


12. Con la jeringa todavía conectada al adaptador y el vástago del émbolo presionado hacia abajo, mueva suavemente en círculos el vial hasta que el polvo se haya disuelto. No lo agite.

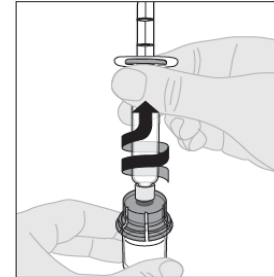


13. La solución final se debe inspeccionar visualmente antes de la administración. La solución debe ser de transparente a ligeramente opalescente e incolora. No utilice la solución si está turbia o contiene partículas visibles.

14. Asegurándose de que el vástago del émbolo de la jeringa siga completamente presionado hacia abajo, invierta el vial. Tire lentamente del vástago del émbolo para trasladar toda la solución al interior de la jeringa a través del adaptador del vial.



15. Desacople la jeringa del adaptador del vial tirando suavemente del vial al tiempo que lo gira en el sentido contrario a las agujas del reloj.



Nota: si usa más de un vial de ALPROLIX por inyección, cada vial se debe preparar por separado conforme a las instrucciones previas (pasos 1 a 13) y la jeringa de disolvente se debe retirar, dejando el adaptador del vial colocado en su posición. Se puede utilizar una única jeringa luer lock más grande para extraer el contenido preparado de cada uno de los viales.

16. Deseche el vial y el adaptador.

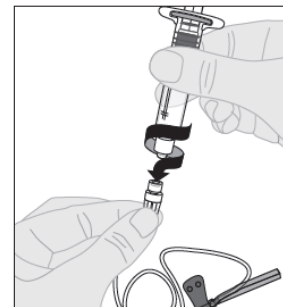
Nota: si la solución no se va a utilizar inmediatamente, la cápsula de cierre de la jeringa se debe volver a colocar cuidadosamente sobre la punta de la jeringa. No toque la punta de la jeringa ni el interior de la cápsula de cierre.

Tras la preparación, ALPROLIX se puede conservar a temperatura ambiente durante un máximo de 6 horas antes de la administración. Una vez transcurrido este tiempo, la solución preparada de ALPROLIX se debe desechar. Protéjala de la luz solar directa.

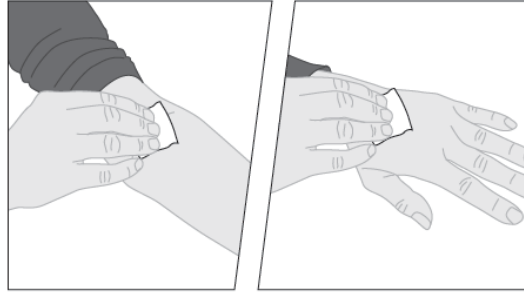
Administración (inyección intravenosa):

ALPROLIX se debe administrar utilizando el equipo de perfusión (E) suministrado en el envase.

1. Abra el envase del equipo de perfusión y retire la cápsula de cierre del extremo del tubo. Acople la jeringa con la solución preparada de ALPROLIX al extremo del tubo del equipo de perfusión girando en el sentido de las agujas del reloj.



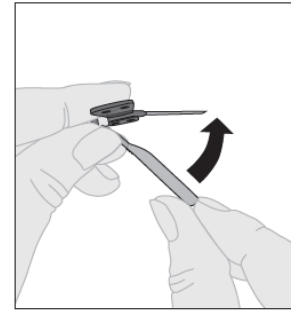
2. Si es necesario, aplique un torniquete y prepare el lugar de la inyección limpiando bien la piel con la otra toallita con alcohol suministrada en el envase.



3. Extraiga todo el aire del tubo del equipo de perfusión presionando lentamente el vástago del émbolo hacia abajo hasta que el líquido haya alcanzado la aguja del equipo de perfusión. No empuje la solución a través de la aguja. Retire la cubierta protectora de plástico transparente de la aguja.

4. Inserte la aguja del equipo de perfusión en una vena, tal como le ha indicado su médico o enfermero, y retire el torniquete. Si lo prefiere, puede usar una de las tiritas (G) suministradas en el envase para sujetar las alas de plástico de la aguja en su posición en el lugar de la inyección. El medicamento preparado se debe inyectar por vía intravenosa durante varios minutos. Su médico puede modificar la velocidad de inyección recomendada para que le resulte más cómoda.

5. Una vez terminada la inyección y retirada la aguja, debe replegar el protector de la aguja y encajarlo sobre esta.



6. Deseche de forma segura la aguja usada, todo resto de solución no utilizado, la jeringa y el vial vacío en un contenedor de residuos médicos apropiado, ya que estos materiales pueden causar daños a otras personas si no se eliminan adecuadamente. No reutilice el instrumental.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para eftrenonacog alfa, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Tras la evaluación de los datos disponibles, el titular de la autorización de comercialización confirmó la señal relativa a la hipersensibilidad y actualizó en consecuencia las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.

La hipersensibilidad es una reacción adversa bien conocida en el contexto del tratamiento con factores de la coagulación, con la anafilaxia como forma más grave de reacción de hipersensibilidad.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para eftrenonacog alfa, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen eftrenonacog alfa no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.