

ALPROLIX - Informações essenciais compatíveis com o RCM

NOME DO MEDICAMENTO: ALPROLIX (250 UI; 500 UI; 1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; pó e solvente para solução injetável). **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** ALPROLIX 250 UI: Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa. ALPROLIX contém aproximadamente 250 UI (50 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa, após a reconstituição. ALPROLIX 500 UI: Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa. ALPROLIX contém aproximadamente 500 UI (100 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa, após a reconstituição. ALPROLIX 1000 UI: Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa. ALPROLIX contém aproximadamente 1000 UI (200 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa, após a reconstituição. ALPROLIX 2000 UI: Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa. ALPROLIX contém aproximadamente 2000 UI (400 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa, após a reconstituição. ALPROLIX 3000 UI: Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 3000 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa. ALPROLIX contém aproximadamente 3000 UI (600 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrononacog alfa, após a reconstituição. A potência (UI) é determinada utilizando o ensaio de coagulação de uma etapa da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de ALPROLIX é de 55-84 UI/mg de proteína. O eftrononacog alfa (fator IX de coagulação humano, proteína de fusão Fc recombinante [rFIXFc]) tem 867 aminoácidos. É um produto do fator de alta pureza produzido por tecnologia do ADN recombinante numa linha celular de rim embrionário humano (HEK), sem adição de proteínas exógenas de origem humana ou animal na cultura celular, purificação ou formulação final. **Excipiente com efeito conhecido:** 0,3 mmol (6,4 mg) de sódio por frasco para injetáveis. 0,5 mg de polissorbat 20 por frasco para injetáveis. **FORMA FARMACÊUTICA:** Pó e solvente para solução injetável. Pó: pó ou aglomerado liofilizado, branco a esbranquiçado. Solvente: solução límpida, incolor. pH: 6,5 a 7,5. Osmolalidade: 255 a 345 mOsm/kg. **INDICAÇÕES CLÍNICAS - Indicações terapêuticas:** Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B (deficiência congénita do fator IX). ALPROLIX pode ser utilizado em todos os grupos etários. **Posologia e modo de administração:** O tratamento deve ser realizado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da hemofilia. **Monitorização do tratamento** Durante o tratamento, recomenda-se uma determinação adequada dos níveis de fator IX, a fim de determinar a dose a administrar e a frequência de repetição das injeções. A resposta individual dos doentes ao fator IX pode variar, demonstrando diferentes semividas e recuperações. A dose com base no peso corporal pode necessitar de ajuste em caso de doentes com baixo peso ou com excesso de peso. No caso particular de intervenções de grande cirurgia, é indispensável uma monitorização precisa da terapêutica de substituição através da análise da coagulação (atividade do fator IX no plasma). Quando se utiliza o ensaio de coagulação de uma etapa baseado no tempo de tromboplastina (aPTT) in vitro para determinar a atividade do fator IX em amostras de sangue de doentes, os resultados da atividade do fator IX no plasma podem ser significativamente afetados pelo tipo de reagente utilizado para o aPTT e pelo padrão de referência utilizado no ensaio. Isto é importante, em particular quando se muda de laboratório e/ou o reagente utilizado no ensaio. As determinações com o ensaio de coagulação de uma etapa utilizando um reagente de aPTT à base de caulino resultará provavelmente numa subestimativa do nível de atividade. **Posologia** A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator IX, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente. O número de unidades de fator IX administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas com o padrão atual da OMS para os produtos de fator IX. A atividade do fator IX no plasma é expressa ou sob a forma de percentagem (relativamente ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (relativamente a um Padrão Internacional para o fator IX no plasma). Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator IX Fc recombinante é equivalente à quantidade de fator IX existente em 1 ml de plasma humano normal. **Tratamento requerido** O cálculo da dose necessária de fator IX Fc recombinante baseia-se no pressuposto empírico de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator IX por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator IX plasmático em 1% da atividade normal (UI/dl). A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula: Unidades necessárias = peso corporal (kg) × aumento desejado em fator IX (%) (UI/dl) × (recíproco da recuperação observada (UI/kg por UI/dl)). A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em função da eficácia clínica em cada caso individual. Se for necessário repetir uma dose para controlar uma hemorragia, deverá ter-se em consideração a semivida prolongada de ALPROLIX. Não se prevê qualquer atraso no tempo para atingir a atividade máxima. No caso dos seguintes acontecimentos hemorrágicos, a atividade do fator IX não deve ser inferior ao nível de atividade plasmática indicado (em % do normal ou UI/dl) no período correspondente. A Tabela 1 pode ser utilizada como guia para a posologia em episódios hemorrágicos e em cirurgia:

Tabela 1: Guia para a posologia de ALPROLIX no tratamento de episódios hemorrágicos e em cirurgia

Grau de hemorragia / Tipo de intervenção cirúrgica	Nível de Fator IX necessário (%) (UI/dl)	Frequência de administração (horas) / Duração da terapêutica (dias)
Hemorragia		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20-40	Repetir a injeção em intervalos de 48 horas até à resolução do episódio hemorrágico, avaliado em função da dor, ou até à cicatrização.
Hemartrose, hemorragia muscular ou hematoma mais extensos	30-60	Repetir a injeção em intervalos de 24 horas a 48 horas até à resolução da dor e da incapacidade aguda.
Hemorragias com risco de vida	60-100	Repetir a injeção em intervalos de 8 a 24 horas até que o risco esteja excluído.
Cirurgia		
Pequena cirurgia incluindo extração dentária	30-60	Repetir a injeção em intervalos de 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até à cicatrização. ^a
Grande cirurgia	80-100 (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção em intervalos de 8 a 24 horas, conforme necessário, até à cicatrização adequada da ferida, depois continuar a terapêutica no mínimo durante mais 7 dias para manter uma atividade do Fator IX entre 30% a 60% (UI/dl)

^aEm alguns doentes e em determinadas circunstâncias, o intervalo entre doses pode ser prolongado até 48 horas.

Profilaxia Na profilaxia a longo prazo contra a hemorragia, os regimes iniciais recomendados são: 50 UI/kg uma vez por semana, ajustando a dose com base na resposta individual ou 100 UI/kg uma vez em intervalos de 10 dias, ajustando o intervalo com base na resposta individual. Alguns doentes que são bem controlados com um regime de uma vez por dia em intervalos de 10 dias, poderão ser tratados num intervalo de 14 ou mais dias. A dose mais elevada recomendada para profilaxia é de 100 UI/kg. **População idosa** A experiência é limitada em doentes com ≥65 anos de idade. **População pediátrica** Em crianças com menos de 12 anos de idade, podem ser necessárias doses mais elevadas ou mais frequentes e a dose inicial recomendada é de 50-60 UI/kg em intervalos de 7 dias. Em adolescentes com 12 anos de idade e acima, as recomendações posológicas são as mesmas que para os adultos. A dose mais elevada recomendada para profilaxia é de 100 UI/kg. **Modo de administração** Via intravenosa. É necessário haver uma formação adequada no caso de autoadministração ou de administração por um prestador de cuidados. ALPROLIX deve ser injetado por via intravenosa durante vários minutos. A taxa de administração deve ser determinada em função do nível de conforto do doente e não deve exceder 10 ml/min. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver RCM completo. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do medicamento, ver RCM completo. **Efeitos indesejáveis:** **Resumo do perfil de segurança** Reações de hipersensibilidade ou alérgicas (que podem incluir angioedema, ardor e sensação de picadas no local de perfusão, arrepios, rubores, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, pressão no peito, formigues, vômitos, respiração sibilante) foram observadas raramente e, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em alguns casos, estas reações progrediram para anafilaxia grave e ocorreram em associação temporal próxima com o desenvolvimento de inibidores do fator IX. Foram notificados casos de síndrome nefrótica após tentativa de indução de tolerância imunitária em doentes com hemofilia B com inibidores do fator IX e com antecedentes de reação alérgica. Os doentes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator IX. Se estes inibidores se desenvolverem, a situação pode manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia. Existe um risco potencial de episódios tromboembólicos após a administração de produtos do fator IX, com um risco mais elevado com preparações de baixa pureza. A utilização de produtos do fator IX de baixa pureza foi associada a casos de enfarte do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar. A utilização de fator IX de alta pureza está raramente associada a complicações tromboembólicas. **Doentes tratados previamente** (PTPs): Foi observado um total de 153 doentes com hemofilia B grave em estudos clínicos de fase III e num estudo de extensão. A ocorrência de acontecimentos adversos foi monitorizada com um total de 561 doentes-ano. O número total de dias de exposição foi de 26.106 com uma mediana de 165 (intervalo de 1 a 528)

dias de exposição por indivíduo. Doentes não tratados previamente (PUPs): Foi observado um total de 33 doentes com hemofilia B grave num estudo clínico. A ocorrência de acontecimentos adversos foi monitorizada com um total de 57,51 doentes-ano. O número total de dias de exposição foi de 2.233 com uma mediana de 76 (intervalo de 1 a 137) dias de exposição por indivíduo. De seguida apresenta-se uma compilação da informação incluída no RCM deste medicamento na secção de resumo tabelar das reações adversas. As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis), sendo reações adversas notificadas nos estudos clínicos e identificadas na utilização pós-comercialização. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência, em conformidade com a classificação MedDRA de sistemas de órgãos (CSO e Nível de Termo Preferido). *Doenças do sangue e do sistema linfático: Frequentes*¹ Inibição do fator IX; *Doenças do sistema imunitário: Frequentes*¹ Hipersensibilidade, *Desconhecido* Reação anafilática, choque anafilático; *Doenças do metabolismo e da nutrição: Pouco frequentes* Diminuição do apetite; *Doenças do sistema nervoso: Frequentes* Cefaleias, *Pouco frequentes* Tonturas, Disgeusia; *Cardiopatias: Pouco frequentes* Palpitações; *Vasculopatias: Pouco frequentes* Hipotensão; *Doenças gastrointestinais: Frequentes* Parestesia oral, *Pouco frequentes* Halitose; *Doenças renais e urinárias: Frequentes* Uropatia obstrutiva, *Pouco frequentes* Hematúria, Cólica renal; *Perturbações gerais e alterações no local de administração: Frequentes* Eritema no local de injeção, *Pouco frequentes* Fadiga, Dor no local de perfusão. (¹A frequência baseia-se na ocorrência no estudo PUPs. Ambos os acontecimentos, inibição do fator IX e hipersensibilidade, ocorreram num único PUP no estudo IV). Descrição de reações adversas selecionadas Durante o programa de estudos clínicos, um doente (não tratado previamente) no estudo IV desenvolveu um título baixo de inibidor de fator IX associado a hipersensibilidade. Na experiência pós-comercialização, observaram-se o desenvolvimento de inibidores de fator IX e hipersensibilidade (incluindo anafilaxia). População pediátrica Prevê-se que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças sejam semelhantes aos dos adultos. No que respeita à extensão e caracterização etária da base de dados de segurança em crianças, ver RCM completo. Notificação de suspeitas de reações adversas A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P., Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>, (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita), E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Suécia. **Data da revisão do texto** abril 2025. O RCM completo encontra-se disponível no website da Agência Europeia do Medicamento. Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado. **Classificação do Medicamento para efeito de dispensa** MSRM restrita - Alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, na sua redação atual **Regime de comparticipação** Decisão favorável de aquisição pelos hospitais do Sistema Nacional de Saúde