

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 factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. Tras la reconstitución, ALPROLIX contiene aproximadamente 250 UI (50 UI/ml) de factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. **ALPROLIX 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable** Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. Tras la reconstitución, ALPROLIX contiene aproximadamente 500 UI (100 UI/ml) de factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. **ALPROLIX 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable** Cada vial contiene nominalmente 1.000 UI de factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. Tras la reconstitución, ALPROLIX contiene aproximadamente 1.000 UI (200 UI/ml) de factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. **ALPROLIX 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable** Cada vial contiene nominalmente 2.000 UI de factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. Tras la reconstitución, ALPROLIX contiene aproximadamente 2.000 UI (400 UI/ml) de factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. **ALPROLIX 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable** Cada vial contiene nominalmente 3.000 UI de factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. Tras la reconstitución, ALPROLIX contiene aproximadamente 3.000 UI (600 UI/ml) de factor IX de coagulación humano (rDNA), etfrenonacog alfa. La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una fase de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ALPROLIX es 55-84 UI/mg de proteína. Etfrenonacog 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. 0,5 mg de polisorbato 20 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: solución límpida e incolora. pH: 6,5 a 7,5 Osmolaridad: 255 a 345 mOsm/kg **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. **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 factor IX 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) × aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) × {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)
Hemorragia		
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.
Cirugía		
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 .
Cirugía mayor	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).
¹ En 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 o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Trazabilidad Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Hipersensibilidad** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con ALPROLIX. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpen 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 productos de factor IX 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. **Población pediátrica** Las advertencias y precauciones descritas son válidas tanto para adultos como para niños. **Consideraciones relativas a los excipientes** Sodio Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio". En caso de tratamiento con varios viales, se debe tener en cuenta el contenido total de sodio. Polisorbato Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 20 en cada vial. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. **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** Pacientes previamente tratados: se observó a un total de 153 pacientes con hemofilia B grave en ensayos clínicos de fase 3 y en un estudio de extensión. Los acontecimientos adversos se monitorizaron durante un total de 561 sujetos-años. El número total de días de exposición fue de 26.106 días, con una mediana de 165 (intervalo 1 - 528) días de exposición por sujeto. Pacientes sin tratamiento previo: se observó a un total de 33 pacientes con hemofilia B grave en un ensayo clínico. Los acontecimientos adversos se monitorizaron durante un total de 57,51 sujetos-años. El número total de días de exposición fue de 2.233 días, con una mediana de 76 (intervalo 1 - 137) 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). En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos e identificadas en

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con ALPROLIX		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor IX	Frecuente ¹
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Choque anafiláctico	Frecuente ¹ No conocida No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Disgeusia	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Parestesia oral Olor del aliento	Frecuente Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Uropatía obstructiva Hematuria Cólico de riñón	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en el lugar de inyección Fatiga Dolor en el lugar de perfusión	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente

¹ La frecuencia se basa en la aparición en el ensayo con pacientes sin tratamiento previo. Los acontecimientos de inhibición del factor IX y de hipersensibilidad se produjeron en un solo paciente sin tratamiento previo en el estudio IV. Ver la Descripción de reacciones adversas seleccionadas

de ALPROLIX se evaluaron en 2 estudios pivoteales multinacionales abiertos en pacientes previamente tratados: un estudio de fase 3 en adultos y adolescentes, 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). La seguridad y eficacia de ALPROLIX también se evaluaron en pacientes sin tratamiento previo con hemofilia B grave (estudio IV); ver Población pediátrica. En el estudio I se comparó la eficacia de 2 pautas de tratamiento profilácticas (intervalo semanal fijo con una dosificación de 50 UI/kg e intervalo individualizado con 100 UI/kg que comenzaba cada 10 días) con el tratamiento a demanda. En el estudio se incluyeron 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. De los 123 sujetos que completaron el estudio I, 93 se incluyeron en el estudio III (estudio de extensión) con una mediana de tiempo total de seguimiento de 6,5 años. Hay que señalar que las tasas de hemorragia anualizadas (THA) no son comparables entre diferentes concentrados del factor ni entre diferentes estudios clínicos. **Profilaxis semanal fija e intervalos individualizados** La mediana de la dosis semanal para los sujetos del grupo semanal fijo fue de 45,17 UI/kg (intervalo intercuartílico [IIC]: 38,1 - 53,7) en el estudio I. La mediana correspondiente a las THA en los sujetos evaluables para la eficacia fue de 2,95 (IIC: 1,01-4,35) y permaneció similar a lo largo del estudio III (1,85 [IIC: 0,76-4,0]). Los sujetos presentaron una mediana de 0,38 (IIC: 0,00-1,43) hemorragias articulares espontáneas en el estudio III. Para los sujetos en el grupo de intervalo individualizado, la mediana del intervalo de dosificación fue de 12,53 días (IIC: 10,4 - 13,4) en el estudio I. La mediana correspondiente a las THA fue de 1,38 (IIC: 0,00-3,43) y permaneció similar a lo largo del estudio III (1,85 [IIC: 0,76-4,0]). Los intervalos de dosificación y el consumo de factor permanecieron similares en el estudio III (estudio de extensión) en comparación con el estudio I para ambas pautas de profilaxis. 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). **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 (IIC: 32,86 - 57,03) UI/kg. La mediana de la dosis global para tratar un episodio hemorrágico fue de 51,47 UI/kg (IIC: 35,21-61,73) en el grupo de profilaxis semanal, 49,62 UI/kg (IIC: 35,71-94,82) en el grupo de profilaxis de intervalo individualizado y 46,58 UI/kg (IIC: 33,33-59,41) en el grupo de tratamiento a demanda. **Tratamiento perioperatorio (profilaxis quirúrgica)** Se realizaron y evaluaron un total de 35 intervenciones de cirugía mayor en 22 sujetos (21 adultos y adolescentes y 1 paciente pediátrico <12 años) del estudio I y del estudio III. De las 35 intervenciones de cirugía mayor, 28 intervenciones (80,0%) 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 49 y 341 UI/kg y la dosis total en el período perioperatorio de 14 días osciló entre 60 y 1.947 UI/kg. La respuesta hemostática se calificó como excelente o buena en el 100% de las intervenciones de cirugía mayor. **Población pediátrica** En el estudio II se incluyeron 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, 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. De los 30 pacientes que habían completado el estudio II, se incluyeron 27 en el estudio III (estudio de extensión). La mediana del tiempo en el estudio II-III fue de 2,88 años y la mediana del número de días de exposición fue de 166. En el estudio IV se incluyeron 33 pacientes pediátricos sin tratamiento previo que padecían hemofilia B grave ($\leq 2\%$ de actividad del FIX endógeno). La mediana de edad en el momento de la inclusión fue de 0,6 años (intervalo: 0,08 - 2 años); el 78,8% de los sujetos tenían menos de 1 año de edad. La mediana global del número de semanas en tratamiento con ALPROLIX fue de 83,01 semanas (intervalo: 6,7 - 226,7 semanas) y la mediana global del número de días de exposición fue de 76 días (intervalo: 1 - 137 días). **Régimen de profilaxis individualizada** En el estudio II, 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. Los intervalos de dosificación y el consumo de factor permanecieron similares en el estudio III en comparación con el estudio II. 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) en el estudio I y permanecieron similares a lo largo del estudio III (estudio de extensión). En los pacientes sin tratamiento previo (estudio IV) la mediana de la dosis semanal media de ALPROLIX fue de 57,96 UI/kg (intervalo intercuartílico: 52,45 - 65,06 UI/kg) y la mediana del intervalo de dosificación medio fue de 7 días (intervalo intercuartílico: 6,95 - 7,12 días). Los intervalos de dosificación y el consumo de factor permanecieron similares en el estudio IV en comparación con los estudios II y III. En el caso de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron tratamiento profiláctico, 8 (28,6%) de los sujetos no presentaron episodios hemorrágicos. La mediana global de la THA para los sujetos que recibieron la pauta de tratamiento profiláctico fue de 1,24 (intervalo intercuartílico: 0,0 - 2,49). **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). De los 58 episodios hemorrágicos observados en los pacientes sin tratamiento previo que recibieron tratamiento profiláctico en el estudio IV, el 87,9% se controlaron con 1 inyección y el 96,6% con 2 inyecciones o menos. La mediana de la dosis media por inyección para tratar un episodio hemorrágico fue de 78,74 UI/kg (intervalo intercuartílico: 53,57 - 104,90 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

el uso poscomercialización. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas** A lo largo del programa de ensayos clínicos, un paciente (sin tratamiento previo) del estudio IV desarrolló inhibidores de título bajo del factor IX asociados a hipersensibilidad (ver sección 5.1). 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobre dosis** 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 55.000 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 sexo 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 (eftrononacog 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 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. 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 (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) para un adulto normal de 70 kg es de 2,30 dl/h y el volumen de distribución 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 (rFIXFc) 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 (0,9 4)

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 embrionario. En los estudios de transferencia placentaria, se ha constatado que el efrenonacog alfa (rFIXFc) atraviesa la placenta en pequeñas cantidades en los ratones.

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
	N = 11		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

genotoxicidad, la carcinogenicidad, la toxicidad para la reproducción o el desarrollo embrionario. En los estudios de transferencia placentaria, se ha constatado que el efrenonacog alfa (rFIXFc) atraviesa la placenta en pequeñas cantidades en los ratones. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Polvo Sacarosa 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 clorbutilo, 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, tirta(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. 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. **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 tirtas 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. 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. Coloque el vial sobre una superficie plana. 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 inmovilizable de plástico blanco de la jeringa de disolvente doblando 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 transparente a ligeramente opalescente (perlada) 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. 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. 15. Desacople la jeringa del adaptador del vial tirando suavemente de la jeringa al tiempo que la gira en el sentido contrario a las agujas del reloj. 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 plegar 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. **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 Fecha de la última renovación: 11/febrero/2021 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 30/04/2025 **PRESENTACIONES, PVL Y CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL S.N.S.** ALPROLIX 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN: 711254; PVL: 310,00€; PVP: 360,91€; PVP+IVA: 375,35€. ALPROLIX 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN: 711265; PVL: 620,00€; PVP: 675,91€; PVP+IVA: 702,95€. ALPROLIX 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN: 711264; PVL: 1240,00€; PVP: 1295,91€; PVP+IVA: 1347,75€. ALPROLIX 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN: 711283; PVL: 2480,00€; PVP: 2535,91€; PVP+IVA: 2637,35€. ALPROLIX 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN: 711284; PVL: 3720,00€; PVP: 3775,91€; PVP+IVA: 3926,95€. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Fecha 12/05/2025
REF-7916 V6.0