FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)

ALPROLIX

Liofilizado para solución inyectable 250, 500, 1000, 2000 y 3000 U.I. con solvente

EFTRENONACOG ALFA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)

1 INDICACIONES Y USO

ALPROLIX, Factor IX de Coagulación (Recombinante), Proteína de Fusión Fc, es un concentrado de Factor IX de Coagulación, derivado de ADN recombinante, indicado para adultos y niños con hemofilia B (deficiencia de Factor IX congénita) para:

- Controlar y prevenir episodios hemorrágicos,
- Manejo perioperatorio,
- Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos.

ALPROLIX no está indicado para inducir tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B [*ver Advertencias y Precauciones* (5.3)].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso sólo después de ser reconstituido

2.1 Pautas de Dosificación

- Iniciar tratamiento con ALPROLIX bajo la supervisión de un profesional calificado del servicio de salud con experiencia en el tratamiento de hemofilia B.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia del Factor IX, la ubicación y extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.
- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (por ejemplo, vida media, recuperación *in vivo*) y clínicas. Basar la dosis y frecuencia de ALPROLIX en la respuesta clínica individual. Cada etiqueta de vial de ALPROLIX declara la potencia del Factor IX en unidades internacionales (UI). La potencia de ALPROLIX se asigna usando un ensayo *in vitro* de coagulación en una etapa, basado en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) calibrado según el estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para concentrados de Factor IX.
- Las mediciones de la actividad del Factor IX en el laboratorio clínico se pueden ver afectadas por el tipo de reactivo TTPA o estándar de laboratorio usado. [*ver Advertencias y Precauciones* (5.4)]

  Una UI de ALPROLIX por kg de peso corporal aumenta el nivel circulante de Factor IX en 1% [UI/dL]. Estimar la dosis requerida o el aumento máximo *in vivo* esperado en el nivel de Factor IX expresado como UI/dL (o % del normal) usando las siguientes fórmulas:

UI/dL (o % del normal) =

[Dosis Total (UI)/Peso Corporal (kg)] x Recuperación (UI/dL por UI/kg)

O

Dosis (UI) =

Peso Corporal (kg) x Aumento Deseado de Factor IX (UI/dL o,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)

% del normal) x Recíproco de Recuperación (UI/kg por UI/dL)

- Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad [*ver Uso en Poblaciones Específicas* (8.4)]. Para pacientes de 12 años de edad o mayores, no se suele requerir ajustar la dosis.

Control y Prevención de Episodios Hemorrágicos

En la Tabla 1 se proporciona la dosificación de ALPROLIX para el control y la prevención de episodios hemorrágicos.

Tabla 1: Dosificación para Controlar y Prevenir Episodios Hemorrágicos

Tipo de Hemorragia	Nivel de Factor IX Circulante Requerido (UI/dL o % del normal)	Intervalo de Dosificación (horas)
Leve y Moderada Por ejemplo: Hemartrosis sin complicaciones, músculo superficial (excepto iliopsoas) sin compromiso neurovascular, tejido blando superficial, membranas mucosas	30-60	Repetir cada 48 horas si hay evidencia adicional de hemorragia
Mayor Por ejemplo: Iliopsoas y músculo profundo con daño neurovascular, o pérdida considerable de sangre; faríngea, retrofaríngea, retroperitoneal, SNC	80-100	Considerar una dosis repetida después de 6-10 horas y luego cada 24 horas por los primeros 3 días. Debido a la vida media prolongada de ALPROLIX®, se puede reducir la dosis y se puede extender la frecuencia después del día 3 cada 48 horas o más hasta que se detenga la hemorragia y se sane.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)

Manejo Perioperatorio

En la Tabla 2 se proporciona la dosificación de ALPROLIX para manejo perioperatorio.

Tabla 2: Dosificación para Manejo Perioperatorio

Tipo de Cirugía	Nivel de Factor IX Circulante Requerido (UI/dL o % del normal)	Intervalo de Dosificación (horas)
Menor (incluyendo extracción dental sin complicaciones)	50 a 80	Puede ser suficiente una sola infusión. Repetir según sea necesario después de 24-48 horas hasta que se detenga la hemorragia y se sane.
Mayor	60 a 100 (nivel inicial)	Considerar una dosis repetida después de 6-10 horas y luego cada 24 horas por los primeros 3 días. Debido a la vida media prolongada de ALPROLIX®, se puede reducir la dosis y se puede extender la frecuencia después del día 3 cada 48 horas o más hasta que se detenga la hemorragia y se sane.

Profilaxis rutinaria

- Los regímenes iniciales recomendados son o bien 50 UI/kg una vez a la semana, o 100 UI/kg una vez cada 10 días.
- Ajustar el régimen de dosificación en base a respuestas individuales.

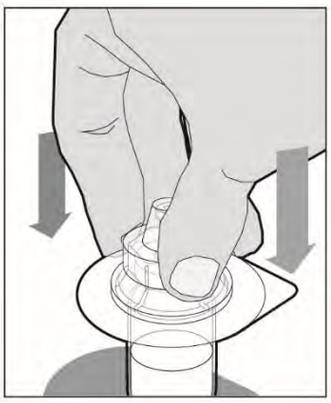
2.2 Reconstitución

1. Usar técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie plana durante el procedimiento de reconstitución.
2. Dejar que el vial de ALPROLIX y la jeringa pre-llenada de diluyente lleguen a temperatura ambiente antes de su uso.
3. Remover la tapa plástica del vial y limpiar el tapón de goma con un paño con alcohol. Dejar que el tapón de goma se seque.
4. Remover por completo la parte posterior del paquete adaptador del vial quitando la tapa.. No quite el adaptador del vial del paquete ni toque el interior del paquete del
5. adaptador.

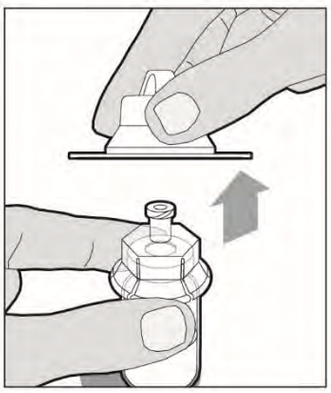
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)

6. Poner el vial en una superficie plana y usar una mano para mantener lo fijo. Usar la otra mano para colocar el adaptador del vial sobre el vial mismo. Poner la punta del adaptador directamente encima del centro del tapón de goma y presionar hacia abajo el adaptador hasta que la punta perfore el centro del tapón del vial y se inserte por completo.



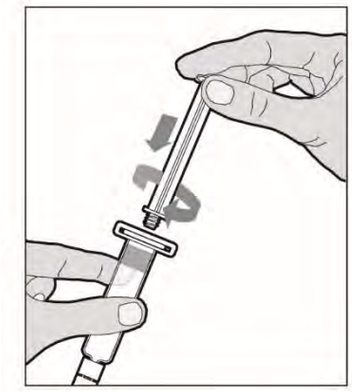
7. Extraer la cubierta del paquete levantándola del adaptador del vial y descartar la cubierta.



8. Sostener el émbolo en el disco circular. Poner la punta del émbolo en el extremo de la jeringa. Girar en sentido de las manecillas del reloj hasta que se fije firmemente. Usar sólo la jeringa diluyente provista en el paquete de ALPROLIX.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)



9. Con una mano, sostener la jeringa de diluyente por la parte rugosa directamente debajo de la tapa, con la tapa hacia arriba. No usar si la tapa ha sido removida o no está firmemente fija.
10. Con la otra mano, tomar la tapa y doblarla en un ángulo de 90° hasta que se desprenda, se verá la punta de vidrio de la jeringa. No tocar la punta de vidrio de la jeringa ni el interior de la tapa.
11. Con el vial apoyado en una superficie plana, insertar la punta de la jeringa en la abertura del adaptador. Girar la jeringa en sentido de las manecillas del reloj hasta que se fije firmemente al adaptador.
12. Hundir lentamente el émbolo para inyectar todo el diluyente en el vial. El émbolo puede subirse levemente después de este proceso. Es normal.
13. Con la jeringa aún conectada al adaptador, hacer girar suavemente el vial hasta que el producto se disuelva por completo. La solución final debiera ser transparente a levemente opalescente e incolora. No agitar. No usar ALPROLIX reconstituido si contiene partículas visibles o si está turbio.
14. Asegurarse de que el émbolo esté completamente hundido. Girar el vial de arriba hacia abajo. Tirar lentamente del émbolo para introducir la solución en la jeringa. Evitar tirar del émbolo hasta sacarlo completamente de la jeringa.
15. Desenroscar con cuidado la jeringa del adaptador del vial y desechar el vial con el adaptador aún fijo. No tocar la punta de la jeringa o el interior de la tapa.
16. Usar ALPROLIX reconstituido a la brevedad, ~~pero no después de 3 horas desde su reconstitución~~. Protegerlo de la luz directa del sol. **No refrigerar después de reconstituido**.

Para combinar dos o más viales de ALPROLIX, después de la etapa 12 anterior, seguir las siguientes etapas de mezcla:

1. Remover la jeringa de diluyente del adaptador del vial girándola en sentido opuesto a las manecillas del reloj hasta que se desprenda por completo. No desprender la jeringa diluyente o la jeringa grande con cierre Luer hasta que la jeringa grande con cierre Luer esté lista para fijarse al siguiente vial (con el adaptador del vial fijo).
2. Dejar el adaptador del vial fijo al vial, ya que se necesita para fijar una jeringa grande con cierre Luer.
3. Fijar una jeringa grande con cierre Luer separada girándola en sentido de las manecillas del reloj hasta que esté firmemente en su lugar.
4. Tirar lentamente del émbolo para introducir la solución en la jeringa.

5. Repetir este procedimiento de mezcla con cada vial necesario para obtener la dosis requerida. Una vez que se haya mezclado la dosis requerida, proceder a su administración usando la jeringa grande con cierre Luer.

2.3 Administración

Sólo para inyección intravenosa

- Inspeccionar visualmente la solución reconstituida de ALPROLIX con respecto a material particulado y descoloración antes de su administración. No usar si se observa material particulado o descoloración.
- No administrar ALPROLIX reconstituido en el mismo tubo o contenedor con otros medicamentos.

Etapas de Administración:

1. Fijar la jeringa al extremo conector del tubo del set de infusión girando en sentido de las manecillas del reloj hasta que esté firmemente en su lugar.
2. Hundir el émbolo de la jeringa hasta remover todo el aire y hasta que ALPROLIX llegue al tope del tubo del set de infusión. No empujar ALPROLIX a través de la aguja.
3. Remover la cubierta protectora de la aguja del tubo del set de infusión.
4. Realizar la infusión intravenosa en bolo. La velocidad de administración debiera determinarse según el nivel de comodidad del paciente, y no debiera ser más rápida que 10 ml por minuto.

Después de la infusión de ALPROLIX, remover y desechar adecuadamente el set de infusión.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

ALPROLIX está disponible como un polvo liofilizado en viales de uso único, que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 unidades internacionales (UI) por vial. La potencia real del Factor IX se señala en cada vial de ALPROLIX.

4 CONTRAINDICACIONES

ALPROLIX está contraindicado en individuos que tengan un historial conocido de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, ante el producto o sus excipientes [*ver Descripción* (11)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas, incluyendo anafilaxis, se han reportado con productos de reemplazo del Factor IX, y son posibles con ALPROLIX. Signos tempranos de reacciones alérgicas, que pueden conducir a anafilaxis, pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, hipotensión, sarpullido, náusea, vómito, parestesia, agitación, respiración sibilante y disnea. Descontinuar el uso de ALPROLIX si se presentan síntomas de hipersensibilidad, e iniciar el tratamiento apropiado.

5.2 Anticuerpos Neutralizantes (Inhibidores)

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) ante el Factor IX se ha reportado durante la terapia de reemplazo del factor en el tratamiento de hemofilia B. Monitorear a todos los pacientes con regularidad con respecto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorios [*ver Advertencias y Precauciones* (5.4)].

Se ha reportado una asociación entre la ocurrencia de un inhibidor del Factor IX y reacciones alérgicas[1]. Evaluar pacientes que experimenten reacciones alérgicas con respecto a la presencia de un inhibidor. Poner atención a pacientes por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas, en particular durante las fases tempranas de exposición al producto.

Individuos con inhibidores del Factor IX pueden estar en riesgo aumentado de anafilaxis al ser sometidos posteriormente a un desafío con ALPROLIX.

5.3 Complicaciones Tromboembólicas

El uso de productos del Factor IX se ha asociado al desarrollo de complicaciones tromboembólicas, especialmente en individuos que reciben infusión continua mediante un catéter venoso central. ALPROLIX debiera administrarse como una infusión en bolo a lo largo de varios minutos [*ver Dosificación y Administración* (2.3)]. No se ha estudiado la seguridad de la administración de ALPROLIX mediante inyección continua.

5.4 Monitoreo de Pruebas de Laboratorio

- Para confirmar que se han logrado y mantenido niveles adecuados de Factor IX, monitorear la actividad plasmática del Factor IX realizando un ensayo de coagulación en una etapa [*ver Dosificación y Administración* (2.1)]. Los resultados del Factor IX se pueden ver afectados por el tipo de reactivo TTPa usado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa usando un reactivo TTPa en base a caolín producirá posiblemente una subestimación del nivel de actividad.
- Monitorear el desarrollo de inhibidores del Factor IX si no se obtienen los niveles esperados de actividad del Factor IX en el plasma, o si no se controla la hemorragia con la dosis recomendada de ALPROLIX. Efectuar un ensayo Bethesda para determinar si están presentes los inhibidores del Factor IX.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas usuales (incidencia ≥1%) reportadas en ensayos clínicos fueron dolor de cabeza y parestesia oral.

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En el ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, de etiqueta abierta con ALPROLIX, se evaluaron 123 pacientes tratados previamente (PTPs, expuestos a un producto que contenía el Factor IX por ≥100 días de exposición), con 115 sujetos tratados durante por lo menos 26 semanas y 56 sujetos tratados durante por lo menos 52 semanas.

Se reportaron reacciones adversas (RAs) en 10 de 119 sujetos (8,4%) tratados con profilaxis rutinaria o terapia episódica (a demanda). Se resumen en la Tabla 3.

Ningún sujeto se retiró del estudio debido a una reacción adversa. En el estudio, no se detectaron inhibidores ni se reportaron eventos de anafilaxis.

Tabla 3: Resumen de Reacciones Adversas

Grupo de Órganos y Sistemas	**Reacciones Adversas (RA)**	**Número de Sujetos (%) N=119***
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareo Disgeusia	2 (1,7) 1 (0,8) 1 (0,8)
Trastornos gastrointestinales	Parestesia oral Mal aliento	2 (1,7) 1 (0,8)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fatiga Dolor en el lugar de la inyección	1 (0,8) 1 (0,8)
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	1 (0,8)
Trastornos renales y urinarios	Uropatía obstructiva	1 (0,8)
Trastornos vasculares	Hipotensión	1 (0,8)

*119 pacientes tratados previamente (PTPs) en profilaxis rutinaria o terapia episódica (a demanda)

Se reportó uropatía obstructiva en un sujeto con hematuria, quien desarrolló un coágulo obstructivo en el sistema de recolección de orina. El evento se resolvió con hidratación y el sujeto continuó con el tratamiento profiláctico con ALPROLIX®. No se estableció una relación causal entre la formación de coágulos y ALPROLIX®.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría C

No se han realizado estudios reproductivos en animales con ALPROLIX. Tampoco se sabe si ALPROLIX puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Se debería recetar ALPROLIX a mujeres embarazadas sólo si fuese claramente necesario.

8.2 Trabajo de parto y alumbramiento

No existe información disponible acerca del efecto de la terapia de reemplazo del Factor IX en el trabajo de parto y alumbramiento. Usar sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

8.3 Lactancia

Se desconoce si ALPROLIX® se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana, debiera tenerse cuidado si se administra ALPROLIX durante la lactancia.

8.4 Uso Pediátrico

Se ha evaluado en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores la seguridad, eficacia y farmacocinética de ALPROLIX. No se requiere ajustar la dosis para adolescentes.

Niños menores de 12 años de edad pueden tener una mayor depuración del Factor IX ajustada al peso corporal, vida media más corta, y menor recuperación. En estos pacientes se puede necesitar una dosis mayor por kilogramo de peso corporal o una dosificación más frecuente [*ver Farmacología Clínica* (12.3)].

El uso de ALPROLIX en niños menores de 12 años de edad está sustentado por el estudio clínico de ALPROLIX en sujetos de 12 años de edad o mayores y por datos primarios de seguridad y farmacocinética de un estudio de sujetos pediátricos que incluyó 8 sujetos de 2 a 5 años de edad y 15 sujetos de 6 a 11 años de edad que fueron expuestos durante una media de 21,3 semanas (1,1 a 45,7 semanas). El perfil de seguridad en sujetos menores de 12 años de edad es aceptable. La eficacia se puede extrapolar a partir de datos farmacocinéticos a sujetos < 2 años de edad. [*ver Farmacología Clínica* (12.3)]

8.5 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de ALPROLIX no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si respondían de manera diferente a sujetos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

El Factor IX de Coagulación (Recombinante), Proteína de Fusión Fc [rFIXFc], el ingrediente activo en ALPROLIX, es una proteína del Factor IX de coagulación recombinante que consiste en la secuencia del Factor IX de coagulación humano unida covalentemente al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G_1 (IgG_1). La porción del Factor IX de rFIXFc tiene una secuencia primaria de aminoácidos que es idéntica a la forma alélica Thr^{148} del Factor IX derivado de plasma y tiene propiedades estructurales y funcionales similares al Factor IX endógeno. El dominio Fc de rFIXFc contiene las regiones bisagra CH2 y CH3 de IgG_1. rFIXFc contiene 867 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 98 kilodaltons.

ALPROLIX no deriva de la sangre humana y no contiene preservantes. La proteína de fusión Fc del Factor IX recombinante se expresa en una línea celular del riñón embrionario humano (HEK, por su sigla en inglés), que produce rFIXFc en un medio de cultivo celular definido que no contiene proteínas derivadas de fuentes animales o humanas. El proceso de purificación para rFIXFc no incluye usar un reactivo de anticuerpos monoclonales. Para mejorar la seguridad viral, el proceso de purificación incorpora una etapa de nanofiltración y una etapa de purificación por cromatografía de columnas que han sido validadas para eliminación viral. El contenido de proteína de fusión Fc del Factor IX activado (FIXaFc) se limita a ≤0,035 de porcentaje molar de FIXaFc/FIXFc.

ALPROLIX es una solución estéril, no pirógeno , sin conservantes , de color blanco a blanquecino, liofilizado a polvo para la reconstitución con el diluyente suministrado, para inyección intravenosa.

Después de su reconstitución, la solución tiene una apariencia transparente a levemente opalescente y contiene los excipientes: sacarosa, manitol, cloruro de sodio, L-histidina y polisorbato 20. ALPROLIX se encuentra disponible en viales de uso único que contienen la cantidad etiquetada de actividad de Factor IX, expresada en unidades internacionales. Cada vial contiene nominalmente 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI o 3000 UI.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

ALPROLIX es una proteína de fusión recombinante que reemplaza temporalmente el Factor IX de coagulación faltante necesario para una hemostasia efectiva. ALPROLIX contiene la región Fc de la IgG_1 humana, que se une al receptor Fc neonatal (FcRn). El FcRn es parte de una ruta que se produce naturalmente que retrasa la degradación lisosomal de las inmunoglobulinas haciéndolas volver a circular, y prolongando su vida media plasmática.

12.2 Farmacodinámica

La hemofilia B es un trastorno hemorrágico caracterizado por una deficiencia del Factor IX (FIX) de coagulación funcional, que genera un tiempo de coagulación prolongado en el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), una prueba *in vitro* establecida para la actividad biológica del Factor IX. El tratamiento con ALPROLIX® acorta el TTPa durante el período de dosificación efectivo.

12.3 Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética (FC) de ALPROLIX (rFIXFc) en 22 sujetos después de una infusión intravenosa de 10 minutos de una dosis única de 50 UI/kg. Los parámetros FC (Tabla 4) se basaron en la actividad FIX plasmática medida mediante un ensayo de coagulación en una etapa. Se reunieron las muestras de sangre para el análisis FC antes de la dosificación y a 11 intervalos de tiempo hasta 240 horas (10 días) después de la dosificación. Los datos FC demuestran que ALPROLIX tiene una semivida vida media circulante. prolongada

Tabla 4: Parámetros Farmacocinéticos (Promedio Aritmético, CV)

Parámetros FC	rFIXFc (50 UI/kg) (N = 22)
Cmáx (UI/dL)	46,04 (68,3%)
AUCinf (h*UI/dL)	1619,1 (26,1%)
DP (mL/kg/h)	3,304 (28,4%)
Vee (mL/kg)	327,0 (28,2%)
$T_{1/2}$ Terminal (h)	86,52 (37,2%)
TRP (h)	101,96 (29,7%)
RI (UI/dL por UI/kg)	1,0154 (58,7%)
Tiempo a 1% de actividad FIX (d)	11,489 (23,8%)

Abreviaturas: RI = recuperación incremental; AUCinf = área bajo la curva de tiempo de actividad FIX; $T_{1/2}$ = semivida de eliminación; TRP = tiempo de residencia promedio; DP = depuración ajustada al peso corporal; Vee = volumen ajustado al peso corporal de la distribución en estado estacionario, Tiempo a 1% de actividad FIX = tiempo estimado en días después de la dosis cuando la actividad FIX ha declinado a aproximadamente 1 UI/dL sobre la línea basal

El perfil FC de ALPROLIX fue estable durante una dosificación repetida, como lo muestran los parámetros FC comparables en la Semana 26.

Los parámetros FC después de una dosis de 100 UI/kg de ALPROLIX se evaluaron en un subconjunto de 27 sujetos. Para este subconjunto, la depuración promedio del fármaco (DP) fue 2,65 (21,7%) mL/kg/h, la actividad máxima (Cmax) fue 99,89 UI/dL (20,1%) y el tiempo a 1% de actividad FIX fue 15,8 días (21,3%).

Farmacocinética Pediátrica y Adolescente

Los parámetros farmacocinéticos (FC) de ALPROLIX (rFIXFc) se determinaron para adolescentes (12 a 17 años de edad) y niños (2 a 11 años de edad) en estudios multicéntricos de etiqueta abierta de pacientes tratados previamente [*ver Uso en Poblaciones Específicas* (8.4)].

Los parámetros farmacocinéticos se evaluaron después de una infusión intravenosa de 10 minutos en 11 adolescentes evaluables quienes recibieron una dosis única de ALPROLIX®. Se reunieron muestras FC antes de la dosificación y en múltiples intervalos de tiempo hasta 336 horas (14 días) después de la dosificación. En un estudio separado, los parámetros FC se evaluaron después de una infusión intravenosa de 10 minutos en 18 niños evaluables (2 a 11 años de edad), quienes recibieron una dosis única de ALPROLIX. Se reunieron muestras FC antes de la dosificación y en múltiples intervalos de tiempo hasta 168 horas (7 días) después de la dosificación. Los parámetros FC para ALPROLIX se estimaron en base a la actividad FIX plasmática en un perfil de tiempo.

La Tabla 5 presenta los parámetros FC calculados a partir de datos pediátricos de 29 sujetos de 2 a 17 años de edad. En comparación con adultos, la recuperación incremental pareció ser menor y la depuración ajustada al peso corporal pareció ser superior en niños menores de 12 años de edad. Esto puede producir una necesidad de ajuste de dosis por kg corporal y ajustes de intervalos en niños menores de 12 años de edad. [*ver Uso en Poblaciones Específicos* (8.4)]

Tabla 5: Comparación de Parámetros Farmacocinéticos de rFIXFc por Categoría de Edad

Parámetros PC[1]	**2 a 5 años** (N = 5)	**6 a 11 años** (N = 13)	**12 a 17 años** (N = 11)
RI (UI/dL por UI/kg)	0,5980 (15,7%)	0,7422 (29,2%)	0,8929 (36,4%)
AUC/Dosis (UI·h/dL por UI/kg)	23,18 (15,9%)	29,38 (26,6%)	30,23 (22,2%)
T½ (h)	66,40 (32,1%)	72,23 (23,1%)	83,59 (19,1%)
TRP (h)	80,52 (22,3%)	84,06 (18,6%)	95,13 (19,4%)
DP (mL/h/kg)	4,406 (16,8%)	3,613 (25,1%)	3,483 (25,6%)
Vee (mL/kg)	349,0 (19,2%)	303,0 (28,5%)	326,0 (24,9%)

[1]Los parámetros PC se presentan en promedio aritmético (CV%)
Abreviaturas: RI = recuperación incremental; AUC = área bajo la curva de tiempo de actividad FIX; $T_{1/2}$ = semivida de eliminación; TRP = tiempo de residencia promedio; DP = depuración ajustada al peso corporal; Vee = volumen ajustado al peso corporal de la distribución en estado estacionario

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de ALPROLIX®, ni estudios para determinar los efectos de ALPROLIX en genotoxicidad y fertilidad. Se completó una evaluación del potencial carcinogénico de ALPROLIX y no se ha identificado un riesgo carcinogénico del producto.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y eficacia de ALPROLIX en un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, de etiqueta abierta que comparó cada uno de los dos regímenes de tratamiento profiláctico

(intervalo semanal fijo e individualizado) con respecto a un tratamiento episódico (a demanda); eficacia hemostática determinada en el tratamiento de episodios hemorrágicos; y eficacia hemostática determinada durante el manejo perioperatorio de sujetos sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. Se siguió durante 77 semanas como mínimo un total de 123 pacientes tratados previamente (PTPs) con hemofilia B severa (≤ 2% de actividad del FIX endógeno), de 12-71 años de edad.

Sesenta y tres sujetos en el brazo del intervalo semanal fijo recibieron ALPROLIX para una profilaxis rutinaria comenzando con una dosis inicial de 50 UI/kg. La dosis se ajustó para mantener la concentración mínima de FIX entre 1% y 3% sobre la línea basal o más, según lo indicado clínicamente para evitar hemorragias. Cincuenta sujetos requirieron por lo menos un ajuste de dosis y el número promedio de ajustes de dosis fue de uno. La dosis promedio general en el estudio fue 45,2 UI/kg (rango intercuartil: 38,1; 53,7). La dosis semanal promedio durante los últimos seis meses en el estudio, en 58 sujetos quienes estuvieron en estudio durante por lo menos 9 meses,fue 40,7 UI/kg (rango intercuartil: 32,3; 54,1).

Veintinueve sujetos en el brazo del intervalo individualizado recibieron ALPROLIX para una profilaxis rutinaria a una dosis de 10 UI/kg cada 10 días, con el intervalo ajustado para mantener la concentración mínima de FIX entre 1% y 3% sobre la línea basal o más, según lo indicado clínicamente para evitar hemorragias. El intervalo promedio general en el estudio fue 12,5 días (rango intercuartil: 10,4; 13,4). El intervalo promedio durante los últimos 6 meses en 26 sujetos quienes estuvieron en el estudio durante por lo menos 9 meses fue 13,8 días (rango intercuartil: 10,5; 14,0).

Veintisiete sujetos recibieron ALPROLIX según lo necesario para el tratamiento de episodios hemorrágicos en el brazo de tratamiento episódico (a demanda).

Doce sujetos recibieron ALPROLIX para un manejo perioperatorio en 14 procedimientos quirúrgicos mayores. La cirugía mayor se definió como cualquier procedimiento quirúrgico con o sin anestesia general en donde una cavidad mayor del cuerpo fue penetrada y expuesta, o se produjo una disfunción sustancial de funciones físicas o fisiológicas. En este brazo cuatro sujetos no participaron en los otros brazos.

Control y Prevención de Episodios Hemorrágicos

Se observó un total de 636 eventos hemorrágicos en 114 sujetos en la profilaxis con intervalo semanal fijo, en la profilaxis con intervalo individualizado, y en los brazos episódicos (a demanda). La dosis total promedio para tratar un episodio hemorrágico fue 46,99 UI/kg (rango intercuartil: 33,33; 62,50). La evaluación de la respuesta a cada inyección fue registrada por los sujetos a 8-12 horas después del tratamiento. En la Tabla 6 se resumen la eficacia en el control de episodios hemorrágicos.

Tabla 6: Eficacia en Control de Hemorragia

Nuevos Episodios Hemorrágicos	**(n=636)**
Número de inyecciones para tratar episodios hemorrágicos	
1 inyección	575 (90,4%)
2 inyecciones	44 (6,9%)
3 inyecciones	17 (2,7%)
Respuesta* a la primera inyección	(n=613)
Excelente o Buena	513 (83,7%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)

Nuevos Episodios Hemorrágicos	**(n=636)**
Moderada	90 (14,7%)
Sin respuesta	10 (1,6%)

*Excelente: alivio abrupto del dolor y/o mejoría en los signos de hemorragia; Buena: alivio definitivo del dolor y/o mejoría en signos de hemorragia, pero requiriendo posiblemente otra inyección en 1-2 días; Moderada: efecto benéfico probable o leve y requiriendo más de una inyección; Sin respuesta: sin mejoría, o empeoramiento. Respuesta evaluada a aproximadamente 8 horas después del tratamiento.

Profilaxis Rutinaria

Usando un modelo binominal negativo, se observó una reducción en la velocidad de hemorragia anualizada (VHA) de 83% (76-89%) para sujetos en el brazo del intervalo semanal fijo y una reducción de 87% (80-92%) para sujetos en el brazo del intervalo individualizado en comparación con el brazo del tratamiento episódico (a demanda).

La duración promedio de tratamiento en el estudio fue 51,4 semanas (rango <1-77). En la

Tabla 7 se resume una comparación de las VHAs en sujetos evaluables para eficacia.

Tabla 7: Promedio de Velocidad de Hemorragia Anualizada (VHA) por Brazo de Tratamiento

Etiología de Episodios Hemorrágicos	**Profilaxis de Intervalo Semanal Fijo (N=61)**	**Profilaxis de Intervalo Individualizado (N=26)**	**Episódica (A Demanda) (N=27)**
VHA General (RIC)*	2,95 (1,01; 4,35)	1,38 (0,00; 3,43)	17,69 (10,77; 23,24)
VHA Espontánea (RIC)*	1,04 (0,00; 2,19)	0,88 (0,00; 2,30)	11,78 (2,62; 19,78)

*** ICR=rango intercuartil**

Cinco sujetos (2 en el brazo de intervalo semanal fijo de profilaxis, 3 en el brazo de intervalo individualizado de profilaxis) no presentaron datos suficientes para ser incluidos en el análisis de eficacia.

Manejo Perioperatorio

Se realizaron catorce procedimientos quirúrgicos mayores en 12 sujetos, incluyendo 5 reemplazos de rodilla, cirugía abdominal y un procedimiento dental complejo. El reemplazo del Factor IX perioperatorio con ALPROLIX sólo se efectuó mediante infusión por bolo. No se evaluó la seguridad de la infusión continua. El investigador analizó la hemostasia 24 horas después de la cirugía usando una escala de 4 puntos de excelente, buena, aceptable y ninguna. La respuesta hemostática se clasificó como excelente (n=13) o buena (n=1) en 100% de cirugías mayores. Hubo 15 procedimientos quirúrgicos menores adicionales en 13 sujetos. No hubo evidencia clínica de complicaciones trombóticas en alguno de los sujetos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)

15 REFERENCIAS

1. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, *et al*. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia. 2009;15(5):1027-31.
2. 16 presentación/almacenamiento y manipulación

Presentación

ALPROLIX se presenta como un kit que comprende:

- un vial de rFIXFc de uso único,
- una jeringa pre-llenada que contiene 5 ml de diluyente y sellada con un émbolo y protector de jeringa, y
- un adaptador de vial estéril (dispositivo de reconstitución).

Los viales de ALPROLIX se encuentran disponibles en potencias de uso nominales de 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI. La potencia real del Factor IX, expresada en UI, se indica en cada vial de rFIXFc y etiqueta del envase del kit.

Almacenamiento y Manipulación

- Almacenar ALPROLIX en el envase original para protegerlo de la luz.
- Almacenar ALPROLIX a 2°C a 8°C (36°F a 46°F).
- Si se almacena a temperatura ambiente, no exceder los 30°C (86°F) por un período de 6 meses. En el envase, registrar la fecha cuando el producto fue removido del refrigerador. Usar el producto antes del término de este período de 6 meses o desecharlo. No guardar nuevamente el producto en el refrigerador después de dejarlo calentar a temperatura ambiente.
- No congelar. El congelamiento dañará la jeringa diluyente pre-llenada.
- No usar el producto o diluyente después de la fecha de vencimiento impresa en el envase, vial o jeringa.
- El producto reconstituido **se debe administrar inmediatamente** ~~puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 30°C (86°F) por no más de 3 horas~~. Proteger de la luz directa del sol. Desechar el producto no usado ~~durante las 3 horas~~ después de su reconstitución.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

- Recomendar al paciente leer la información para pacientes aprobada por la FDA (Información para el Paciente e Instrucciones de Uso).
- Recomendar al paciente reportar cualquier tipo de reacciones adversas o problemas después de la administración de ALPROLIX a su médico o profesional de la salud.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPROLIX RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 U.I., CON SOLVENTE (EFTRENONACOG ALFA)

- Recomendar al paciente contactar a su profesional de la salud o centro de tratamiento por tratamiento y/o evaluación adicional si no experimenta una respuesta clínica a la terapia del Factor IX, puesto que esto puede indicar el desarrollo de un inhibidor.
- Informar al paciente sobre signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, opresión en el pecho, respiración sibilante, problemas respiratorios e hinchazón del rostro) y anafilaxis. Indicar al paciente descontinuar el uso del producto y contactar a su profesional de la salud si se producen estos síntomas.