

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ALPROLIX 250 UI pó e solvente para solução injetável

ALPROLIX 500 UI pó e solvente para solução injetável

ALPROLIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável

ALPROLIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável

ALPROLIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALPROLIX 250 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contém aproximadamente 250 UI (50 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog alfa, após a reconstituição.

ALPROLIX 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contém aproximadamente 500 UI (100 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog alfa, após a reconstituição.

ALPROLIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contém aproximadamente 1000 UI (200 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog alfa, após a reconstituição.

ALPROLIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contém aproximadamente 2000 UI (400 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog alfa, após a reconstituição.

ALPROLIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 3000 UI de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contém aproximadamente 3000 UI (600 UI/ml) de fator IX de coagulação humano (ADNr), eftrenonacog 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 eftrenonacog 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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó ou aglomerado liofilizado, branco a esbranquiçado.

Solvente: solução límpida a incolor.

pH: 6,5 a 7,5

Osmolalidade: 255 a 345 mOsm/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 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.

4.2 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 (ver secção 5.2). 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 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 após 24 horas, conforme necessário, até à cicatrização ¹ .
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).

¹ Em alguns doentes e em determinadas circunstâncias, o intervalo entre doses pode ser prolongado até 48 horas (ver secção 5.2 para os dados farmacocinéticos).

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. Ver secções 5.1 e 5.2. 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 secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade de tipo alérgico com ALPROLIX. Caso ocorram sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a interromper imediatamente a utilização do medicamento e a contactar o seu médico.

Os doentes deverão ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade incluindo urticária, urticária generalizada, pressão no peito, respiração sibilante, hipotensão e anafilaxia.

No caso de choque anafilático, deve ser implementado o tratamento médico padrão para o choque.

Inibidores

Após repetição do tratamento com produtos do fator IX de coagulação humana, os doentes devem ser monitorizados para verificar se há desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) que devem ser quantificados em Unidades Bethesda (UB) utilizando testes biológicos apropriados.

Foi comunicada uma correlação, na literatura, entre a ocorrência de um inibidor do fator IX e reações alérgicas. Por conseguinte, os doentes que apresentem reações alérgicas devem ser avaliados relativamente à presença de um inibidor. Deve salientar-se que os doentes com inibidores do fator IX podem apresentar um risco acrescido de anafilaxia com a exposição subsequente ao fator IX.

Devido ao risco de reações alérgicas com produtos do fator IX, e de acordo com o critério do médico, as administrações iniciais do fator IX deverão ser realizadas sob observação médica onde possam ser prestados cuidados médicos adequados para reações alérgicas.

Tromboembolia

Devido ao risco potencial de complicações trombóticas com produtos do fator IX, deverá ser iniciada vigilância clínica para detecção de sinais precoces de coagulopatia trombótica e de consumo com testes biológicos apropriados quando se administra este medicamento a doentes com doença hepática, a doentes no pós-operatório, a recém-nascidos ou a doentes em risco de fenómenos trombóticos ou de coagulação intravascular disseminada (CID). O benefício do tratamento com ALPROLIX nestas situações deve ser ponderado em relação ao risco destas complicações.

Acontecimentos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovasculares existentes, a terapêutica de substituição com produtos à base de fator IX pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter.

População pediátrica

As advertências e precauções indicadas aplicam-se a adultos e a crianças.

Considerações relacionadas com o excipiente

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Deve ter-se em consideração o teor total em sódio em caso de tratamento com múltiplos frascos para injetáveis.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram notificadas interações de ALPROLIX com outros medicamentos. Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez e amamentação

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com ALPROLIX. Foi realizado um estudo de transferência placentar em ratinhos (ver secção 5.3). Tendo em consideração a rara ocorrência de hemofilia B nas mulheres, não existe experiência relativamente à utilização de fator IX durante a gravidez ou a amamentação. Deste modo, o fator IX só deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação se estiver claramente indicado.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade. Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com ALPROLIX.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ALPROLIX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 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, formigueiros, 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 (ver também secção 4.4). 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.

Lista tabelada de reações adversas

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.

A Tabela 2 abaixo apresentada está em conformidade com a classificação MedDRA de sistemas de órgãos (CSO e Nível de Termo Preferido).

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). A tabela apresenta as reações adversas notificadas nos estudos clínicos e identificadas na utilização pós-comercialização.

Tabela 2: Reações adversas notificadas com ALPROLIX

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reações adversas	Categoria de frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Inibição do fator IX	Frequentes ¹
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade Reação anafilática Choque anafilático	Frequentes ¹ Desconhecido Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias Tonturas Disgeusia	Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequentes
Vasculopatias	Hipotensão	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Parestesia oral Halitose	Frequentes Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Uropatia obstrutiva Hematúria Cólica renal	Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Eritema no local de injeção Fadiga Dor no local de perfusão	Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes

¹ A frequência baseia-se na ocorrência no estudo PUPs. Ambos os acontecimentos, inibição do fator IX e hipersensibilidade, ocorreram num único PUP no estudo IV. Ver Descrição de reações adversas selecionadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Durante o programa de estudos clínicos, um doente (não tratados previamente) no estudo IV desenvolveu um título baixo de inibidor de fator IX associado a hipersensibilidade (ver secção 5.1). Na experiência pós-comercialização, observaram-se 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 secção 5.1.

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 sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os efeitos de doses mais elevadas do que as recomendadas de ALPROLIX não foram caracterizados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, fator IX da coagulação do sangue, código ATC: B02BD04

Mecanismo de ação

O fator IX é uma glicoproteína de cadeia única com uma massa molecular de cerca de 55.000 Dalton. É um fator da coagulação dependente da vitamina K. O fator IX é ativado pelo fator XIa na via intrínseca da coagulação e pelo complexo fator VII/fator tecidual na via extrínseca. O fator IX ativado, em associação com o fator VIII ativado, ativa o fator X. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. Em seguida, a trombina converte o fibrinogénio em fibrina, formando-se um coágulo.

A hemofilia B é uma doença hereditária ligada ao sexo e está associada a alterações na coagulação do sangue, devido aos níveis reduzidos de fator IX, o que origina hemorragias nas articulações, nos músculos ou nos órgãos internos, que ocorrem de forma espontânea ou como consequência de um traumatismo acidental ou cirúrgico. Através de uma terapêutica de substituição, o nível plasmático do fator IX aumenta, o que possibilita uma correção temporária da deficiência do fator e correção das tendências para hemorragias.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) é uma proteína de fusão totalmente recombinante de ação prolongada constituída pelo fator IX da coagulação humano unido por ligação covalente ao domínio Fc da imunoglobulina humana G1 e produzida por tecnologia do ADN recombinante.

A região Fc da imunoglobulina humana G1 liga-se ao recetor Fc neonatal. Este recetor é expresso durante toda a vida como parte de uma via de ocorrência natural que protege as imunoglobulinas da degradação pelos lisossomas, reciclando estas proteínas de volta para a circulação, o que resulta na semivida prolongada das mesmas.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança, a eficácia e a farmacocinética de ALPROLIX foram avaliadas em dois estudos piloto, abertos, multinacionais em doentes tratados previamente (PTPs); um estudo de fase 3 em doentes adultos e adolescentes, referido como estudo I, e um estudo pediátrico de fase 3, referido como estudo II (ver População pediátrica). A segurança e eficácia de ALPROLIX foram também avaliadas em doentes não tratados previamente (PUPs) com hemofilia B grave (estudo IV), ver População pediátrica.

O estudo I comparou a eficácia de cada um de dois regimes de tratamento profilático (intervalo semanal fixo com uma dose de 50 UI/kg e intervalo individualizado com uma dose de 100 UI/kg iniciada a cada 10 dias) com o tratamento requerido. O estudo incluiu um total de 123 doentes do sexo masculino tratados previamente (12 a 71 anos de idade) com hemofilia B grave (atividade endógena do FIX $\leq 2\%$). Todos os doentes receberam tratamento com ALPROLIX e foram seguidos durante um período de até 77 semanas.

Dos 123 doentes que concluíram o estudo I, 93 foram incluídos no estudo III (estudo de extensão) com um período de seguimento total mediano de 6,5 anos.

É de se notar que as Taxas Anualizadas de Hemorragia (TAH) não são comparáveis entre diferentes concentrados de fatores e entre diferentes estudos clínicos.

Intervalos semanais fixos e individualizados para profilaxia

A dose semanal mediana para os indivíduos no braço semanal fixo foi de 45,17 UI/kg (intervalo interquartilístico [IIQ]: 38,1-53,7) no estudo I. As respetivas TAH medianas em indivíduos avaliáveis para a eficácia foram de 2,95 (IIQ: 1,01-4,35) e permaneceram semelhantes ao longo do estudo III (1,85 [IIQ: 0,76-4,0]). No estudo III, os indivíduos apresentaram uma mediana de 0,38 (IIQ: 0,00-1,43) de hemorragias espontâneas nas articulações.

Nos indivíduos do braço do intervalo individualizado, o intervalo entre doses mediano foi de 12,53 dias (IIQ: 10,4-13,4) no estudo I. As respetivas TAH medianas foram de 1,38 (IIQ: 0,00-3,43) e permaneceram semelhantes ao longo do estudo III (1,85 [IIQ: 0,76-4,0]).

O intervalo entre doses e o consumo de fator permaneceram semelhantes no estudo III (estudo de extensão), em comparação com o estudo I, em ambos regimes profiláticos.

Não se observaram episódios hemorrágicos em 42% dos indivíduos durante a profilaxia individualizada e em 23,0% dos indivíduos durante a profilaxia semanal. Observou-se uma proporção mais baixa de indivíduos na profilaxia com intervalo individualizado com articulações alvo ≥ 1 no início do que na profilaxia semanal (respetivamente, 27,6% e 57,1%).

Tratamento da hemorragia

Dos 636 acontecimentos hemorrágicos observados durante o estudo I, 90,4% foram controlados com 1 injeção e, no global, 97,3% com 2 ou menos injeções. A média da dose mediana por injeção para tratar um episódio hemorrágico foi de 46,07 UI/kg (IIQ: 32,86-57,03). A dose global mediana para tratar um episódio hemorrágico foi de 51,47 UI/kg (IIQ: 35,21-61,73) no braço de profilaxia semanal, de 49,62 UI/kg (IIQ: 35,71-94,82) no braço de profilaxia em intervalo individualizado e de 46,58 UI/kg (IIQ: 33,33-59,41) no braço de tratamento requerido.

Controlo perioperatório (profilaxia cirúrgica)

Um total de 35 grandes cirurgias foi realizado e avaliado em 22 indivíduos (21 adultos e adolescentes e 1 doente pediátrico com < 12 anos de idade) no estudo I e no estudo III. Das 35 grandes cirurgias, 28 cirurgias (80,0%) necessitaram de uma dose pré-operatória única para manter a hemóstase durante a cirurgia. A média da dose mediana por injeção para manter a hemóstase durante a cirurgia foi de 94,7 UI/kg (intervalo de 49 a 152 UI/kg). A dose total no dia da cirurgia variou entre 49 e 341 UI/kg e a dose total no período perioperatório de 14 dias variou entre 60 e 1.947 UI/kg.

A resposta hemostática foi avaliada como excelente ou boa em 100% das grandes cirurgias.

População pediátrica

O estudo II incluiu um total de 30 doentes pediátricos do sexo masculino, tratados previamente, com hemofilia B grave (atividade endógena do FIX $\leq 2\%$). Os doentes tinham menos de 12 anos de idade (15 tinham < 6 anos de idade e 15 tinham entre 6 e < 12 anos de idade). Todos os doentes foram tratados com ALPROLIX e foram seguidos durante um período de até 52 semanas.

Os 30 doentes foram todos tratados com ALPROLIX num regime de dose profilática iniciada com 50-60 UI/kg em intervalos de 7 dias, com ajuste da dose para um máximo de 100 UI/kg e intervalos entre as doses para um mínimo de uma vez por semana e um máximo de duas vezes por semana. Dos 30 doentes que concluíram o estudo II, 27 foram incluídos no estudo III (estudo de extensão). O tempo mediano de permanência nos estudos II+III foi de 2,88 anos e o período mediano de exposição foi de 166 dias.

O estudo IV incluiu 33 doentes pediátricos não tratados previamente (PUPs) com hemofilia B grave ($\leq 2\%$ de atividade endógena do FIX). A idade mediana aquando da inclusão era de 0,6 anos (intervalo de 0,08 a 2 anos); 78,8% dos indivíduos tinham menos de 1 ano de idade. O número mediano global de semanas a receber ALPROLIX foi de 83,01 (intervalo de 6,7 a 226,7 semanas), e o número mediano global de DE (dias de exposição) foi de 76 dias (intervalo de 1 a 137 dias).

Regime profilático individualizado

No estudo II, a média da dose semanal mediana de ALPROLIX foi de 59,40 UI/kg (intervalo interquartil de 52,95 a 64,78 UI/kg) para os indivíduos com <6 anos de idade e de 57,78 UI/kg (intervalo interquartil de 51,67 a 65,01 UI/kg) para os indivíduos com 6 a <12 anos de idade. O intervalo entre doses mediano global foi de 6,99 dias (intervalo interquartil de 6,94 a 7,03) sem diferenças no intervalo mediano entre doses entre grupos etários. Exceto um doente, cuja última dose prescrita foi de 100 UI/kg em intervalos de 5 dias, as últimas doses prescritas dos outros 29 doentes foram até 70 UI/kg em intervalos de 7 dias. Não se observaram episódios hemorrágicos em 33% dos indivíduos pediátricos. O intervalo entre doses e o consumo de fator permaneceram semelhantes no estudo III em comparação com o estudo II.

As taxas anualizadas medianas de hemorragia em indivíduos com <12 anos de idade avaliáveis para a eficácia foram de 1,97 (intervalo interquartil de 0,00 a 3,13) no estudo II e permaneceram semelhantes ao longo do estudo III (estudo de extensão).

Nos PUPs (estudo IV), a mediana da dose média semanal de ALPROLIX foi de 57,96 UI/kg (intervalo interquartil de 52,45 a 65,06 UI/kg) e a mediana do intervalo médio de administração da dose foi de 7 dias (intervalo interquartil de 6,95 a 7,12 dias). Os intervalos de administração da dose e consumo de fator permaneceram semelhantes no estudo IV em comparação com os estudos II e III. No caso dos PUPs que estavam a receber tratamento profilático, 8 (28,6%) dos indivíduos não tiveram episódios hemorrágicos. A TAH mediana global para os indivíduos no regime de tratamento profilático foi de 1,24 (intervalo interquartil de 0,0 a 2,49).

Tratamento de episódios hemorrágicos

Dos 60 acontecimentos hemorrágicos observados durante o estudo II, 75% foram controlados com 1 injeção e, no global, 91,7% dos acontecimentos hemorrágicos foram controlados com 2 ou menos injeções. A média de dose mediana por injeção para tratar um episódio hemorrágico foi de 63,51 (intervalo interquartil de 48,92 a 99,44) UI/kg. A dose global mediana para tratar um episódio hemorrágico foi de 68,22 UI/kg (intervalo interquartil de 50,89 a 126,19).

Dos 58 acontecimentos hemorrágicos observados nos PUPs que estavam a receber tratamento profilático no estudo IV, 87,9% foram controlados com 1 injeção e, globalmente, 96,6% dos episódios hemorrágicos foram controlados com 2 injeções ou menos. A mediana da dose média por injeção para tratar um episódio hemorrágico foi de 71,92 UI/kg (intervalo interquartil de 52,45 a 100,81 UI/kg). A dose global mediana para tratar um episódio hemorrágico foi de 78,74 UI/kg (intervalo interquartil de 53,57 a 104,90 UI/kg).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Todos os estudos farmacocinéticos com ALPROLIX foram realizados em doentes tratados previamente com hemofilia B grave. Os dados apresentados nesta secção foram obtidos com o ensaio de coagulação de uma etapa com um reagente de aPTT à base de sílica calibrado em relação a padrões plasmáticos de fator IX.

As propriedades farmacocinéticas foram avaliadas em 22 indivíduos (≥ 19 anos) tratados com ALPROLIX (rFVIXFc). Após um período sem medicamento (*washout*) de pelo menos 120 horas (5 dias), administrou-se aos indivíduos uma dose única de 50 UI/kg. Foram colhidas amostras farmacocinéticas pré-dose e, subsequentemente, em 11 pontos de tempo até 240 horas (10 dias) pós-dose. Os parâmetros farmacocinéticos da análise não compartimental após a dose de 50 UI/kg de ALPROLIX estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos de ALPROLIX (dose de 50 UI/kg)

Parâmetros farmacocinéticos ¹	ALPROLIX (IC 95%)
	N=22
Recuperação incremental (UI/dl por UI/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/Dose (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 _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Tempo até 1% (dias) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Os parâmetros farmacocinéticos são apresentados pela Média Geométrica (IC 95%)

² Estes parâmetros farmacocinéticos foram obtidos da análise compartimental.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; C_{max} = atividade máxima; AUC = área sob a curva tempo atividade do FIX; t_{1/2} = semivida terminal; t_{1/2 α} = semivida de distribuição; t_{1/2 β} = semivida de eliminação; CL = depuração; V_{ss} = volume distribuição no estado de equilíbrio; TRM = tempo de residência médio.

A semivida de eliminação (82 horas) é influenciada pela região Fc, que demonstrou ser mediada pelas vias cíclicas dos recetores Fc neonatais em modelos animais.

Desenvolveu-se um modelo farmacocinético populacional baseado em dados da atividade do FIX de 161 indivíduos de todas as idades (2-76 anos de idade), com um peso entre 12,5 kg e 186,7 kg, em três estudos clínicos (12 indivíduos num estudo de fase 1/2a, 123 indivíduos no estudo I e 26 indivíduos no estudo II). A estimativa da CL num adulto típico com 70 kg é de 2,30 dl/h e o volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 194,8 dl, respetivamente. O perfil do tempo de atividade média (DP) observada após uma dose única de ALPROLIX em doentes com hemofilia B grave é apresentado abaixo (ver Tabela 4).

Tabela 4: Atividade do FIX Média (DP) observada [UI/dl] após uma dose única de ALPROLIX¹ (rFVIXFc) em doentes ≥ 12 anos de idade

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

¹ Ver secção 4.2; ND: Não disponível.

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos de ALPROLIX foram determinados em adolescentes no estudo I (a colheita de amostras farmacocinéticas foi realizada pré-dose seguida de avaliações em vários pontos de tempo até às 336 horas [14 dias] pós-dose) e em crianças no estudo II (a colheita de amostras farmacocinéticas foi realizada pré-dose seguida de avaliações em 7 pontos de tempo até às 168 horas [7 dias] pós-dose). A Tabela 5 apresenta os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir dos dados pediátricos de 35 indivíduos com menos de 18 anos de idade.

Tabela 5: Comparação dos parâmetros PK de ALPROLIX (rFIXFc) por grupo etário

Parâmetros PK ¹	Estudo II		Estudo I
	<6 anos (2, 4)	6 a <12 anos (6, 10)	12 a <18 anos (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
RI (UI/dl por UI/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/Dose (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 _{ss} (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

¹ Os parâmetros PK obtidos da análise não compartimental são apresentados pela Média Geométrica (IC 95%)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; RI: recuperação incremental; AUC = área sob a curva tempo atividade do FIX; t_{1/2}= semivida terminal; TRM = tempo de residência médio; CL = depuração; V_{ss} = volume distribuição no estado de equilíbrio.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo o ensaio de trombogenicidade em coelhos (modelo de estase de Wessler) e em estudos de toxicidade de dose repetida (que incluíram a avaliação da toxicidade local, dos órgãos reprodutores dos machos e dos parâmetros eletrocardiográficos) em ratos e macacos. Não foram realizados estudos para investigar a genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva ou o desenvolvimento embriofetal. Num estudo de transferência placentar, demonstrou-se que efrtrenomacog alfa (rFIXFc) atravessa a placenta em pequenas quantidades em ratinhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Histidina

Manitol

Polissorbato 20

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Solvente

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Só deve ser utilizado o conjunto de perfusão fornecido, dado que pode ocorrer falha do tratamento como consequência da adsorção do fator IX de coagulação nas superfícies internas de alguns equipamentos de injeção.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura:

4 anos

Durante o prazo de validade, o medicamento pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) durante um período único que não exceda 6 meses. A data em que o medicamento é removido de refrigeração deve ser registada na embalagem exterior. Após conservação à temperatura ambiente, o medicamento não pode voltar a ser colocado no frigorífico. O medicamento não deve ser utilizado depois de expirado o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis, ou seis meses depois de retirar a embalagem exterior de refrigeração, consoante o que for mais cedo.

Após a reconstituição

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 6 horas quando conservado à temperatura ambiente (até 30°C). Se o medicamento não for utilizado no período de 6 horas, tem de ser eliminado. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado após a reconstituição. Caso não seja imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador. Proteger o medicamento da luz solar direta.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração

Cada embalagem contém:

- pó num frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com uma rolha de borracha clorobutílica
- 5 ml de solvente numa seringa pré-cheia de vidro tipo 1 com uma rolha tipo êmbolo de borracha bromobutílica
- uma haste do êmbolo
- um adaptador estéril do frasco para injetáveis para a reconstituição
- um conjunto de perfusão estéril
- compressa(s) embebida(s) em álcool
- adesivo(s)
- compressa(s) de gaze.

Apresentação unitária.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó para uso injetável contido em cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com o solvente fornecido (solução de cloreto de sódio) extraído da seringa pré-cheia utilizando o adaptador estéril do frasco para injetáveis para a reconstituição.

O frasco para injetáveis deve ser rodado cuidadosamente até todo o pó estar dissolvido.

A solução reconstituída deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor. O medicamento reconstituído deve ser inspecionado visualmente para detecção de partículas e descoloração antes da administração. Não se devem utilizar soluções que estejam turvas ou tenham depósitos.

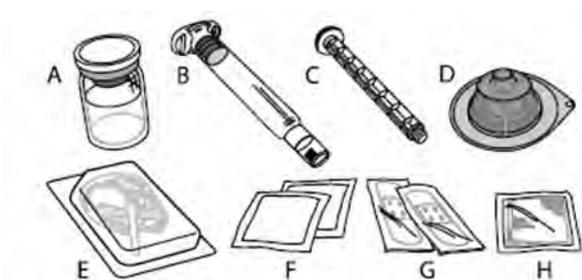
Este medicamento é apenas para utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções para a preparação e administração

O procedimento abaixo descreve a preparação e administração de ALPROLIX.

ALPROLIX é administrado por injeção intravenosa (IV) após dissolver o pó para uso injetável com o solvente fornecido na seringa pré-cheia. A embalagem de ALPROLIX contém:



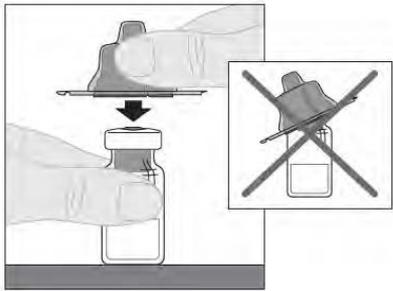
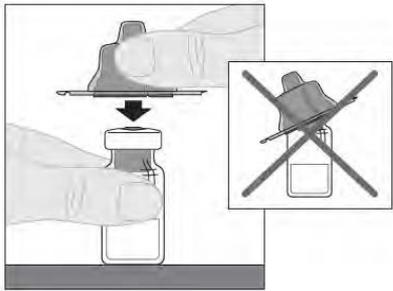
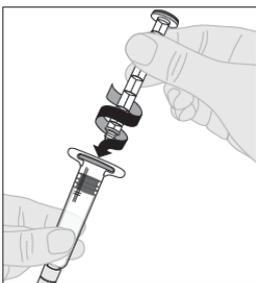
- A) 1 frasco para injetáveis de pó
- B) 5 ml de solvente em seringa pré-cheia
- C) 1 haste do êmbolo
- D) 1 adaptador do frasco para injetáveis
- E) 1 conjunto de perfusão
- F) 2 compressas embebidas em álcool
- G) 2 adesivos
- H) 1 compressa de gaze

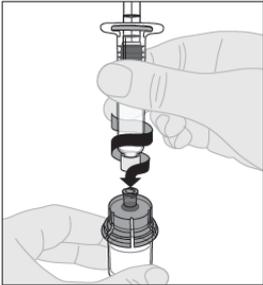
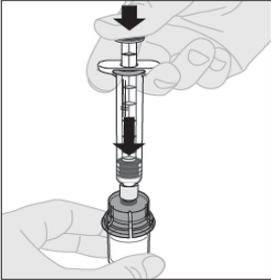
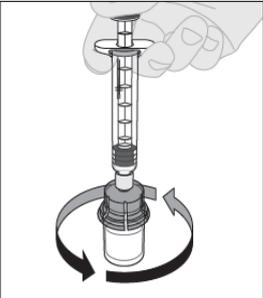
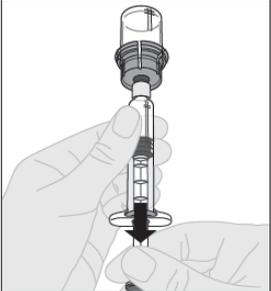
ALPROLIX não deve ser misturado com outras soluções injetáveis ou para perfusão.

Lave as mãos antes de abrir a embalagem.

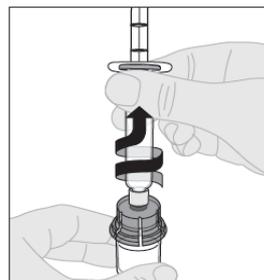
Preparação:

1. Verifique o nome e a dosagem indicados na embalagem para confirmar que contém o medicamento correto. Verifique o prazo de validade na embalagem exterior de ALPROLIX. Não utilize se o medicamento tiver expirado.
2. Se ALPROLIX tiver sido conservado num frigorífico, deixe o frasco para injetáveis de ALPROLIX (A) e a seringa com solvente (B) atingirem a temperatura ambiente antes de utilizar. Não utilize uma fonte externa de calor.

<p>3. Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana limpa. Retire a cápsula de fecho de plástico do frasco para injetáveis.</p>	
<p>4. Limpe o topo do frasco para injetáveis com uma das compressas embebidas em álcool (F) fornecidas na embalagem e deixe secar ao ar. Não toque no topo do frasco para injetáveis, nem o deixe tocar em nada depois de limpo.</p>	
<p>5. Descole a tampa protetora de papel do adaptador de plástico transparente do frasco para injetáveis (D). Não retire o adaptador da sua cápsula de fecho protetora. Não toque no interior da embalagem do adaptador do frasco para injetáveis.</p>	
<p>6. Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana. Segure no adaptador do frasco para injetáveis pela sua cápsula de fecho protetora e coloque-o com precisão no topo do frasco para injetáveis. Prima com firmeza até o adaptador encaixar em posição no topo do frasco para injetáveis, de modo a que o espigão do adaptador penetre na rolha do frasco para injetáveis.</p>	
<p>7. Encaixe a haste do êmbolo (C) na seringa do solvente inserindo a ponta da haste do êmbolo na abertura do êmbolo da seringa. Rode a haste do êmbolo com firmeza no sentido horário até estar bem assente no êmbolo da seringa.</p>	
<p>8. Parta a cápsula de fecho de plástico branca, resistente à abertura, da seringa do solvente dobrando a tampa perfurada até partir. Ponha a cápsula de fecho de lado, colocando-a com o topo para baixo numa superfície plana. Não toque no interior da cápsula de fecho ou na ponta da seringa.</p>	

<p>9. Retire a cápsula de fecho protetora do adaptador e elimine-a.</p>	
<p>10. Ligue a seringa do solvente ao adaptador do frasco para injetáveis inserindo a ponta da seringa na abertura do frasco para injetáveis. Prima e rode a seringa com firmeza no sentido horário até estar bem ligada.</p>	
<p>11. Prima lentamente a haste do êmbolo para injetar todo o solvente no frasco para injetáveis de ALPROLIX.</p>	
<p>12. Mantendo a seringa ligada ao adaptador e a haste do êmbolo premida, rode cuidadosamente o frasco para injetáveis até o pó estar dissolvido. Não agite.</p>	
<p>13. A solução final deve ser inspecionada visualmente antes da administração. A solução deve ter um aspeto límpido a ligeiramente opalescente (pérola) e incolor. Não utilize a solução se estiver turva ou contiver partículas visíveis.</p>	
<p>14. Certificando-se de que a haste do êmbolo da seringa está completamente premida, inverta o frasco para injetáveis. Puxe lentamente a haste do êmbolo para extrair toda a solução através do adaptador do frasco para injetáveis para a seringa.</p> <p>Nota: Se utilizar mais do que um frasco para injetáveis de ALPROLIX por injeção, cada frasco para injetáveis deve ser preparado separadamente de acordo com as instruções anteriores (passos 1 a 13) e a seringa de solvente deve ser removida, deixando o adaptador do frasco para injetáveis em posição. Pode utilizar-se uma única seringa grande com fecho do tipo <i>luer-lock</i> para retirar o conteúdo preparado de cada um dos frascos para injetáveis individual.</p>	

15. Desencaixe a seringa do adaptador do frasco para injetáveis puxando cuidadosamente e rodando o frasco para injetáveis no sentido anti-horário.



16. Elimine o frasco para injetáveis e o adaptador.

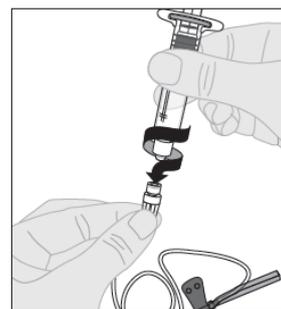
Nota: Se a solução não for imediatamente utilizada, a cápsula de fecho da seringa deve ser novamente colocada com cuidado na ponta da seringa. Não toque na ponta da seringa ou no interior da cápsula de fecho.

Após a preparação, ALPROLIX pode ser conservado à temperatura ambiente durante um período máximo de 6 horas antes da administração. Após este período de tempo, a solução preparada de ALPROLIX deve ser eliminada. Proteger da luz solar direta.

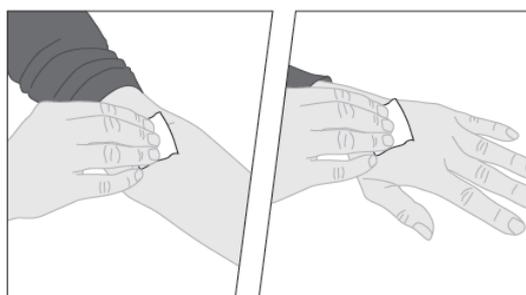
Administração (injeção intravenosa):

ALPROLIX deve ser administrado utilizando o conjunto de perfusão (E) fornecido nesta embalagem.

1. Abra a embalagem do conjunto de perfusão e remova a cápsula de fecho da extremidade do tubo. Encaixe a seringa com a solução preparada de ALPROLIX na extremidade do tubo do conjunto de perfusão rodando no sentido horário.



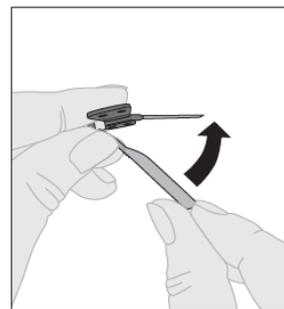
2. Se necessário, coloque um torniquete e prepare o local de injeção limpando bem a pele com a outra compressa embebida em álcool fornecida na embalagem.



3. Remova todo o ar presente no tubo do conjunto de perfusão, premindo lentamente a haste do êmbolo até o líquido atingir a agulha do conjunto de perfusão. Não force a solução através da agulha. Retire a tampa protetora de plástico transparente da agulha.

4. Introduza a agulha do conjunto de perfusão numa veia de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro e retire o torniquete. Se preferir, pode utilizar um dos adesivos (G) fornecidos na embalagem para prender as aletas de plástico da agulha no local de injeção. O medicamento preparado deve ser injetado por via intravenosa durante vários minutos. O seu médico pode mudar a velocidade de injeção recomendada para que seja mais confortável para si.

5. Depois de terminar a injeção e remover a agulha, deve dobrar o protetor da agulha e encaixá-lo sobre ela.



6. Elimine com segurança a agulha usada, toda a solução não utilizada, a seringa e o frasco para injetáveis vazios num recipiente apropriado para resíduos médicos, dado que estes materiais podem ferir terceiros se não forem eliminados de maneira adequada. Não reutilize o equipamento.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de maio de 2016
Data da última renovação: 11 de fevereiro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709-4627
Estados Unidos

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Estados Unidos

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ALPROLIX 250 UI pó e solvente para solução injetável

eftrenonacog alfa (fator IX de coagulação, proteína de fusão Fc recombinante)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Pó: 250 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 50 UI/ml após reconstituição),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó:

sacarose, histidina, manitol, polissorbato 20, hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

Solvente:

cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis de pó, 5 ml de solvente em seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo, 1 adaptador do frasco para injetáveis, 1 conjunto de perfusão, 2 compressas embebidas em álcool, 2 adesivos, 1 compressa de gaze

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Um vídeo com as instruções sobre como preparar e administrar ALPROLIX está disponível lendo o código QR com um smartphone ou no sítio da internet

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

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar no período de 6 horas após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) durante um período único até 6 meses. Após conservação à temperatura ambiente, não deve voltar a ser colocado no frigorífico.

Data em que foi retirado do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1098/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ALPROLIX 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ALPROLIX 250 UI pó para uso injetável

eftrenonacog alfa
fator IX de coagulação recombinante
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 UI

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ALPROLIX 500 UI pó e solvente para solução injetável

eftrenonacog alfa (fator IX de coagulação, proteína de fusão Fc recombinante)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Pó: 500 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 100 UI/ml após reconstituição),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó:

sacarose, histidina, manitol, polissorbato 20, hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

Solvente:

cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis de pó, 5 ml de solvente em seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo, 1 adaptador do frasco para injetáveis, 1 conjunto de perfusão, 2 compressas embebidas em álcool, 2 adesivos, 1 compressa de gaze

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Um vídeo com as instruções sobre como preparar e administrar ALPROLIX está disponível lendo o código QR com um smartphone ou no sítio da internet

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

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar no período de 6 horas após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) durante um período único até 6 meses. Após conservação à temperatura ambiente, não deve voltar a ser colocado no frigorífico.

Data em que foi retirado do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1098/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ALPROLIX 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ALPROLIX 500 UI pó para uso injetável

eftrenonacog alfa
fator IX de coagulação recombinante
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 UI

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ALPROLIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável

eftrenonacog alfa (fator IX de coagulação, proteína de fusão Fc recombinante)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Pó: 1000 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 200 UI/ml após reconstituição),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó:

sacarose, histidina, manitol, polissorbato 20, hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

Solvente:

cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis de pó, 5 ml de solvente em seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo, 1 adaptador do frasco para injetáveis, 1 conjunto de perfusão, 2 compressas embebidas em álcool, 2 adesivos, 1 compressa de gaze

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Um vídeo com as instruções sobre como preparar e administrar ALPROLIX está disponível lendo o código QR com um smartphone ou no sítio da internet

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

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar no período de 6 horas após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) durante um período único até 6 meses. Após conservação à temperatura ambiente, não deve voltar a ser colocado no frigorífico.

Data em que foi retirado do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1098/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ALPROLIX 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ALPROLIX 1000 UI pó para uso injetável

eftrenonacog alfa
fator IX de coagulação recombinante
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 UI

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ALPROLIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável

eftrenonacog alfa (fator IX de coagulação, proteína de fusão Fc recombinante)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Pó: 2000 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 400 UI/ml após reconstituição),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó:

sacarose, histidina, manitol, polissorbato 20, hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

Solvente:

cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis de pó, 5 ml de solvente em seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo, 1 adaptador do frasco para injetáveis, 1 conjunto de perfusão, 2 compressas embebidas em álcool, 2 adesivos, 1 compressa de gaze

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Um vídeo com as instruções sobre como preparar e administrar ALPROLIX está disponível lendo o código QR com um smartphone ou no sítio da internet

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

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar no período de 6 horas após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) durante um período único até 6 meses. Após conservação à temperatura ambiente, não deve voltar a ser colocado no frigorífico.

Data em que foi retirado do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1098/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ALPROLIX 2000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ALPROLIX 2000 UI pó para uso injetável

eftrenonacog alfa
fator IX de coagulação recombinante
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2000 UI

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ALPROLIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável

eftrenonacog alfa (fator IX de coagulação, proteína de fusão Fc recombinante)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Pó: 3000 UI de eftrenonacog alfa (aprox. 600 UI/ml após reconstituição),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó:

sacarose, histidina, manitol, polissorbato 20, hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

Solvente:

cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis de pó, 5 ml de solvente em seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo, 1 adaptador do frasco para injetáveis, 1 conjunto de perfusão, 2 compressas embebidas em álcool, 2 adesivos, 1 compressa de gaze

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Um vídeo com as instruções sobre como preparar e administrar ALPROLIX está disponível lendo o código QR com um smartphone ou no sítio da internet

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

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar no período de 6 horas após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) durante um período único até 6 meses. Após conservação à temperatura ambiente, não deve voltar a ser colocado no frigorífico.

Data em que foi retirado do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1098/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ALPROLIX 3000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ALPROLIX 3000 UI pó para uso injetável

eftrenonacog alfa
fator IX de coagulação recombinante
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3000 UI

6. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para ALPROLIX
cloreto de sódio
água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ALPROLIX 250 UI pó e solvente para solução injetável
ALPROLIX 500 UI pó e solvente para solução injetável
ALPROLIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável
ALPROLIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável
ALPROLIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável

eftrenonacog alfa (fator IX de coagulação, proteína de fusão Fc recombinante)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é ALPROLIX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ALPROLIX
3. Como utilizar ALPROLIX
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ALPROLIX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para a preparação e administração

1. O que é ALPROLIX e para que é utilizado

ALPROLIX contém a substância ativa eftrenonacog alfa, um fator IX da coagulação, proteína de fusão Fc recombinante. O fator IX é uma proteína produzida naturalmente no organismo e é necessária para o sangue formar coágulos e parar hemorragias.

ALPROLIX é um medicamento utilizado para o tratamento e prevenção de hemorragias em todos os grupos etários de doentes com hemofilia B (uma doença hemorrágica hereditária causada pela deficiência do fator IX).

ALPROLIX é preparado por tecnologia recombinante sem adição de componentes de origem humana ou animal no processo de fabrico.

Como atua ALPROLIX

Em doentes com hemofilia B, o fator IX não existe ou não funciona bem. Este medicamento é utilizado para substituir o fator IX ausente ou deficiente. ALPROLIX aumenta o nível de fator IX no sangue e corrige temporariamente a tendência para hemorragias. A proteína de fusão Fc presente neste medicamento aumenta o período de tempo durante o qual o medicamento atua.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ALPROLIX

Não utilize ALPROLIX

- se tem alergia ao eftrenonacog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar ALPROLIX.

- Existe uma possibilidade pequena de poder ter uma reação anafilática (uma reação alérgica grave e súbita) a ALPROLIX. Os sinais de reações alérgicas podem incluir comichão generalizada, urticária, aperto no peito, dificuldade em respirar e tensão arterial baixa. Caso ocorra qualquer um destes sintomas, pare imediatamente a injeção e contacte o seu médico. Devido ao risco de reações alérgicas com fator IX, as suas administrações iniciais de ALPROLIX deverão ser realizadas sob observação médica onde possam ser prestados cuidados médicos adequados para reações alérgicas.
- Fale com o seu médico se pensa que a sua hemorragia não está a ser controlada com a dose que lhe está a ser administrada, dado que podem haver várias razões para que isso aconteça. Por exemplo, a formação de anticorpos (também conhecidos por inibidores) contra o fator IX é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento da hemofilia B. Os anticorpos impedem que o tratamento atue corretamente. Isto será verificado pelo seu médico. Não aumente a dose total de ALPROLIX para controlar a sua hemorragia sem falar com o seu médico.

Os doentes com inibidores do fator IX podem apresentar um risco acrescido de anafilaxia com tratamentos futuros com fator IX. Por conseguinte, se tiver reações alérgicas como as que foram descritas acima, deverá ser submetido a testes para detetar a presença de um inibidor.

Os produtos de Fator IX podem aumentar o risco de coágulos de sangue não desejados no seu corpo, especialmente se tem fatores de risco para o desenvolvimento de coágulos de sangue. Os sintomas de um possível coágulo de sangue não desejado podem incluir: dor e/ou maior sensibilidade ao longo de uma veia, inchaço inesperado de um braço ou perna ou falta de ar repentina ou dificuldade em respirar.

Acontecimentos cardiovasculares

Se lhe foi dito que tem uma doença cardíaca ou que corre o risco de ter uma doença cardíaca, tenha um cuidado especial ao utilizar fator IX e fale com o seu médico.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, presença de bactérias no seu sangue e coágulos de sangue no local do cateter.

Documentação

Recomenda-se vivamente que sempre que ALPROLIX for administrado, sejam registados o nome e número de lote do medicamento.

Outros medicamentos e ALPROLIX

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de ALPROLIX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

ALPROLIX contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Deve ter-se em consideração o teor total em sódio em caso de tratamento com múltiplos frascos para injetáveis.

3. Como utilizar ALPROLIX

O tratamento com ALPROLIX será iniciado por um médico com experiência nos cuidados de doentes com hemofilia. Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico (ver secção 7). Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

ALPROLIX é administrado por injeção numa veia. Este pode ser administrado por si próprio ou por qualquer outra pessoa, depois de terem recebido a formação adequada. O seu médico decidirá a dose (em Unidades Internacionais ou “UI”) que receberá. A dose dependerá das suas necessidades individuais de terapêutica de substituição do fator IX, e se esta é utilizada para a prevenção ou para o tratamento de hemorragias. Fale com o seu médico se pensa que a sua hemorragia não está a ser controlada com a dose que lhe está a ser administrada.

O número de vezes que vai necessitar de uma injeção dependerá da maneira como o medicamento está a atuar. O seu médico efetuará as análises de laboratório adequadas para se certificar de que tem níveis adequados de fator IX no seu sangue.

Tratamento de hemorragias

A dose de ALPROLIX é calculada em função do seu peso e dos níveis de fator IX que têm de ser atingidos. Os níveis desejados de fator IX dependerão da gravidade e da localização da sua hemorragia.

Prevenção de hemorragias

Se estiver a utilizar ALPROLIX para evitar uma hemorragia, o seu médico calculará a dose adequada para si.

A dose habitual de ALPROLIX é 50 UI por kg de peso corporal, administrada uma vez por semana ou de 100 UI por kg de peso corporal, administrada uma vez em intervalos de 10 dias. A dose ou o intervalo podem ser ajustados pelo seu médico. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas.

Utilização em crianças e adolescentes

ALPROLIX pode ser utilizado em crianças e adolescentes de todas as idades. Em crianças com menos de 12 anos de idade, podem ser necessárias doses mais elevadas ou injeções mais frequentes e a dose normal é de 50 a 60 UI por kg de peso corporal, administrada uma vez em intervalos de 7 dias.

Se utilizar mais ALPROLIX do que deveria

Informe o seu médico o mais cedo possível. Deverá utilizar ALPROLIX exatamente como o seu médico lhe disse. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Caso se tenha esquecido de utilizar ALPROLIX

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a sua dose assim que se lembrar e depois continue com o esquema de toma normal. Se não tiver a certeza do que deve fazer, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar ALPROLIX

Não pare de utilizar ALPROLIX sem consultar o seu médico. Se parar de utilizar ALPROLIX pode deixar de estar protegido contra hemorragias ou a sua hemorragia atual pode não parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem reações alérgicas graves e súbitas (reação anafilática), a injeção deve ser imediatamente interrompida. Deve contactar o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes sintomas de reações alérgicas: inchaço da face, erupção na pele, comichão generalizada, urticária, aperto no peito, dificuldade em respirar, ardor e picadas no local de injeção, arrepios, afrontamentos, dores de cabeça, sensação geral de mal-estar, náuseas, agitação, batimento rápido do coração e tensão arterial baixa.

Nas crianças não tratados previamente com medicamentos à base de fator IX, poderá ocorrer formação de inibidores com frequência (até 1 em 10 doentes) (ver secção 2). Se isto acontecer, o medicamento poderá deixar de atuar como deve ser e a criança poderá ter uma hemorragia persistente. Caso isto aconteça, deverá contactar o seu médico imediatamente.

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas): dores de cabeça, dormência ou formigueiro na boca, dor num lado com sangue na urina (uropatia obstrutiva) e vermelhidão no local de injeção.

Crianças não tratados previamente com medicamentos à base de fator IX: inibidores do fator IX, hipersensibilidade.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas): tonturas, alteração do paladar, mau hálito, sensação de cansaço, dor no local de injeção, batimento rápido do coração, sangue na urina (hematúria), dor num lado (cólica renal), tensão arterial baixa e diminuição do apetite.

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave e súbita e reação alérgica potencialmente fatal (choque anafilático).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ALPROLIX

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Não utilize este medicamento se tiver sido conservado à temperatura ambiente durante um período superior a 6 meses.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Como alternativa, ALPROLIX pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) durante um período único que não exceda 6 meses. Registe na embalagem exterior a data em que ALPROLIX é retirado do frigorífico e conserve-o à temperatura ambiente. Após conservação à temperatura ambiente, o medicamento não deve voltar a ser colocado no frigorífico.

Assim que tiver preparado ALPROLIX, este deve ser utilizado imediatamente. Se não puder utilizar imediatamente a solução preparada, esta deverá ser utilizada num período de 6 horas quando conservado à temperatura ambiente. Não refrigere a solução após a preparação. Proteja a solução da luz solar direta.

A solução preparada deve ser límpida a ligeiramente pérola (opalescente) e incolor. Não utilize este medicamento se verificar que está turvo ou que contém partículas visíveis.

Este medicamento é apenas para uma única utilização.

Elimine de forma adequada toda a solução não utilizada. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ALPROLIX

Pó:

- A substância ativa é o eftrenonacog alfa (fator IX de coagulação, proteína de fusão Fc recombinante). Cada frasco para injetáveis de ALPROLIX contém nominalmente 250, 500, 1.000, 2.000 ou 3.000 UI de eftrenonacog alfa.
- Os outros componentes são sacarose, histidina, manitol, polissorbato 20, hidróxido de sódio e ácido clorídrico. Se estiver a fazer uma dieta com ingestão controlada de sódio, ver secção 2.

Solvente:

5 ml de cloreto de sódio e água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de ALPROLIX e conteúdo da embalagem

ALPROLIX é fornecido na forma de um pó e solvente para solução injetável. O pó é um pó ou um aglomerado branco a esbranquiçado. O solvente fornecido para a preparação da solução, é uma solução límpida, incolor. Após a preparação, a solução é límpida a ligeiramente opalescente e incolor.

Cada embalagem de ALPROLIX contém 1 frasco para injetáveis de pó, 5 ml de solvente em seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo, 1 adaptador do frasco para injetáveis, 1 conjunto de perfusão, 2 compressas embebidas em álcool, 2 adesivos e 1 compressa de gaze.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suécia

Telefone: +46 8 697 20 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Queira virar o folheto para a secção 7. Instruções para a preparação e administração.

7. Instruções para a preparação e administração

O procedimento abaixo descreve a preparação e administração de ALPROLIX.

ALPROLIX é administrado por injeção intravenosa (IV) após dissolver o pó para uso injetável com o solvente fornecido na seringa pré-cheia. A embalagem de ALPROLIX contém:

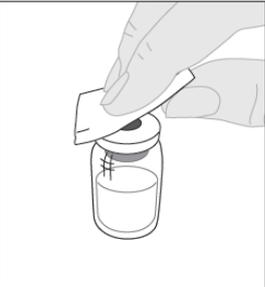


- A) 1 frasco para injetáveis de pó
- B) 5 ml de solvente em seringa pré-cheia
- C) 1 haste do êmbolo
- D) 1 adaptador do frasco para injetáveis
- E) 1 conjunto de perfusão
- F) 2 compressas embebidas em álcool
- G) 2 adesivos
- H) 1 compressa de gaze

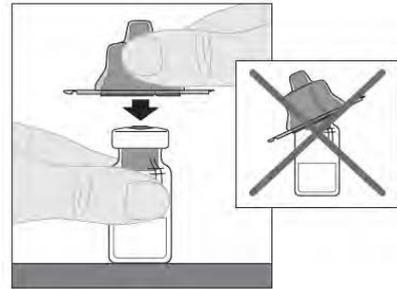
ALPROLIX não deve ser misturado com outras soluções injetáveis ou para perfusão.

Lave as mãos antes de abrir a embalagem.

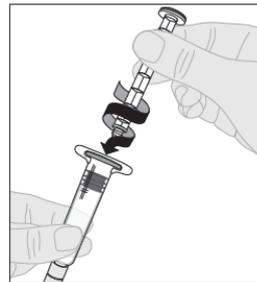
Preparação:

1.	Verifique o nome e a dosagem indicados na embalagem para confirmar que contém o medicamento correto. Verifique o prazo de validade na embalagem exterior de ALPROLIX. Não utilize se o medicamento tiver expirado.	
2.	Se ALPROLIX tiver sido conservado num frigorífico, deixe o frasco para injetáveis de ALPROLIX (A) e a seringa com solvente (B) atingirem a temperatura ambiente antes de utilizar. Não utilize uma fonte externa de calor.	
3.	Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana limpa. Retire a cápsula de fecho de plástico do frasco para injetáveis.	
4.	Limpe o topo do frasco para injetáveis com uma das compressas embebidas em álcool (F) fornecidas na embalagem e deixe secar ao ar. Não toque no topo do frasco para injetáveis, nem o deixe tocar em nada depois de limpo.	
5.	Descole a tampa protetora de papel do adaptador de plástico transparente do frasco para injetáveis (D). Não retire o adaptador da sua cápsula de fecho protetora. Não toque no interior da embalagem do adaptador do frasco para injetáveis.	

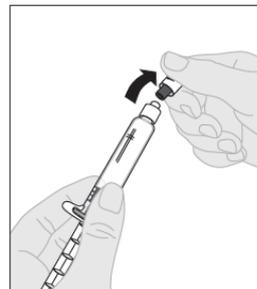
6. Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana. Segure no adaptador do frasco para injetáveis pela sua cápsula de fecho protetora e coloque-o com precisão no topo do frasco para injetáveis. Prima com firmeza até o adaptador encaixar em posição no topo do frasco para injetáveis, de modo a que o espigão do adaptador penetre na rolha do frasco para injetáveis.



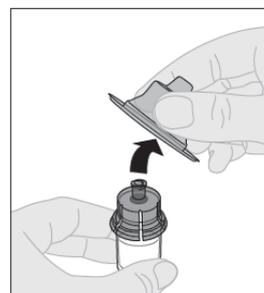
7. Encaixe a haste do êmbolo (C) na seringa do solvente inserindo a ponta da haste do êmbolo na abertura do êmbolo da seringa. Rode a haste do êmbolo com firmeza no sentido horário até estar bem assente no êmbolo da seringa.



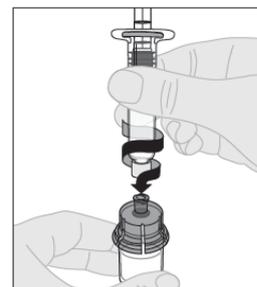
8. Parta a cápsula de fecho de plástico branca, resistente à abertura, da seringa do solvente dobrando a tampa perfurada até partir. Ponha a cápsula de fecho de lado, colocando-a com o topo para baixo numa superfície plana. Não toque no interior da cápsula de fecho ou na ponta da seringa.



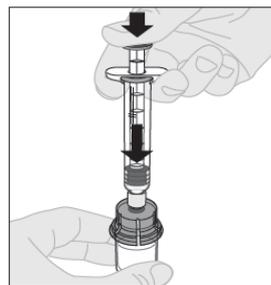
9. Retire a cápsula de fecho protetora do adaptador e elimine-a.



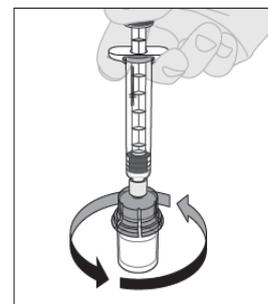
10. Ligue a seringa do solvente ao adaptador do frasco para injetáveis inserindo a ponta da seringa na abertura do frasco para injetáveis. Prima e rode a seringa com firmeza no sentido horário até estar bem ligada.



11. Prima lentamente a haste do êmbolo para injetar todo o solvente no frasco para injetáveis de ALPROLIX.

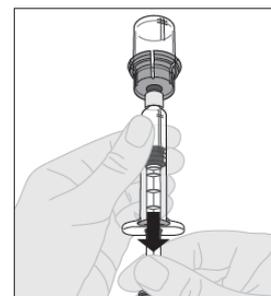


12. Mantendo a seringa ligada ao adaptador e a haste do êmbolo premida, rode cuidadosamente o frasco para injetáveis até o pó estar dissolvido.
Não agite.



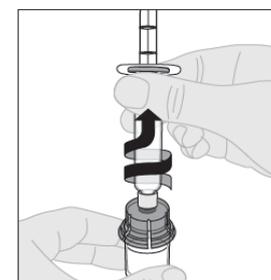
13. A solução final deve ser inspecionada visualmente antes da administração. A solução deve ter um aspecto límpido a ligeiramente pérola (opalescente) e incolor. Não utilize a solução se estiver turva ou contiver partículas visíveis.

14. Certificando-se de que a haste do êmbolo da seringa está completamente premida, inverta o frasco para injetáveis. Puxe lentamente a haste do êmbolo para extrair toda a solução através do adaptador do frasco para injetáveis para a seringa.



Nota: Se utilizar mais do que um frasco para injetáveis de ALPROLIX por injeção, cada frasco para injetáveis deve ser preparado separadamente de acordo com as instruções anteriores (passos 1 a 13) e a seringa de solvente deve ser removida, deixando o adaptador do frasco para injetáveis em posição. Pode utilizar-se uma única seringa grande com fecho do tipo *luer-lock* para retirar o conteúdo preparado de cada um dos frascos para injetáveis individual.

15. Desencaixe a seringa do adaptador do frasco para injetáveis puxando cuidadosamente e rodando o frasco para injetáveis no sentido anti-horário.



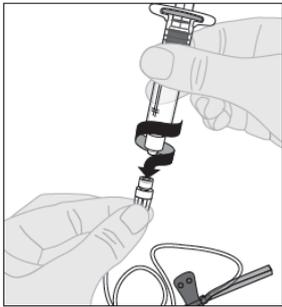
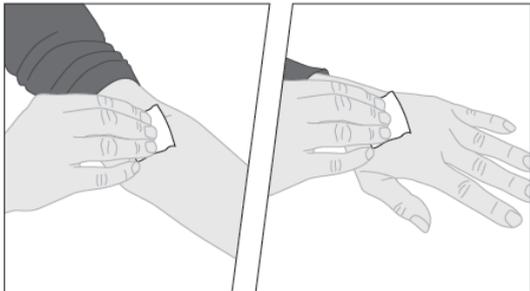
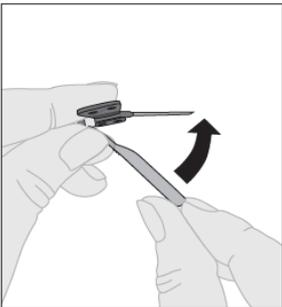
16. Elimine o frasco para injetáveis e o adaptador.

Nota: Se a solução não for imediatamente utilizada, a cápsula de fecho da seringa deve ser novamente colocada com cuidado na ponta da seringa. Não toque na ponta da seringa ou no interior da cápsula de fecho.

Após a preparação, ALPROLIX pode ser conservado à temperatura ambiente durante um período máximo de 6 horas antes da administração. Após este período de tempo, a solução preparada de ALPROLIX deve ser eliminada. Proteger da luz solar direta.

Administração (injeção intravenosa):

ALPROLIX deve ser administrado utilizando o conjunto de perfusão (E) fornecido nesta embalagem.

<p>1. Abra a embalagem do conjunto de perfusão e remova a cápsula de fecho da extremidade do tubo. Encaixe a seringa com a solução preparada de ALPROLIX na extremidade do tubo do conjunto de perfusão rodando no sentido horário.</p>	
<p>2. Se necessário, coloque um torniquete e prepare o local de injeção limpando bem a pele com a outra compressa embebida em álcool fornecida na embalagem.</p>	
<p>3. Remova todo o ar presente no tubo do conjunto de perfusão, premindo lentamente a haste do êmbolo até o líquido atingir a agulha do conjunto de perfusão. Não force a solução através da agulha. Retire a tampa protetora de plástico transparente da agulha.</p>	
<p>4. Introduza a agulha do conjunto de perfusão numa veia de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro e retire o torniquete. Se preferir, pode utilizar um dos adesivos (G) fornecidos na embalagem para prender as aletas de plástico da agulha no local de injeção. O medicamento preparado deve ser injetado por via intravenosa durante vários minutos. O seu médico pode mudar a velocidade de injeção recomendada para que seja mais confortável para si.</p>	
<p>5. Depois de terminar a injeção e remover a agulha, deve dobrar o protetor da agulha e encaixá-lo sobre ela.</p>	
<p>6. Elimine com segurança a agulha usada, toda a solução não utilizada, a seringa e o frasco para injetáveis vazio num recipiente apropriado para resíduos médicos, dado que estes materiais podem ferir terceiros se não forem eliminados de maneira adequada. Não reutilize o equipamento.</p>	

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para eftrenonacog alfa, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre riscos provenientes de notificações espontâneas, incluindo, na maioria dos casos, uma relação temporal estreita, um *de-challenge* e/ou *re-challenge* positivo e em vista de um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera existir uma relação causal entre o eftrenonacog alfa e **choque anafilático**. Atualmente, apenas “reação anafilática” se encontra listada no Resumo das Características do Medicamento. Dado que “choque anafilático” é mais grave do que reação anafilática, o primeiro deve ser registado em separado.

O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm eftrenonacog alfa deve ser alterada em conformidade.

Resumo das Características do Medicamento

- **Secção 4.8**

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na CSO “Doenças do sistema imunitário” com uma frequência “desconhecida”: **choque anafilático**.

Folheto Informativo

- **Secção 4 Efeitos indesejáveis possíveis**

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave e súbita e reação alérgica potencialmente fatal (choque anafilático).

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais e fundamentos para a recomendação do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a eftrenonacog alfa, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) eftrenonacog alfa se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.