

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON
SOLVENTE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AlphaNine, Polvo Liofilizado para Solución Inyectable 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, con solvente.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVAFrasco-ampolla liofilizado:

- Principio activo
Factor IX 500 UI, 1000 UI, 1500 UI /frasco-ampolla

- Excipientes
Dextrosa 0,02 – 0,2 mg/ UI FIX
Heparina 0,5 – 2,0 U/50 UI FIX
Cloruro Sódico, Citrato Sódico

Jeringa prellenada con solvente:

Agua Estéril para Inyección: 10 mL

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para solución inyectable con solvente.

Frasco-ampolla conteniendo polvo liofilizado blanco o amarillo pálido y jeringa con agua estéril para inyección (solvente).

4. DATOS CLÍNICOS**4.1. Indicaciones Terapéuticas**

AlphaNine, está indicado para el control y prevención del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de Factor IX).

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON SOLVENTE

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

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad de factor IX en plasma se expresa bien como porcentaje (referido al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (referido al Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX que se encuentra en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática de factor IX en aproximadamente 1,2 % de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades Requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (%) x 0,8 UI/kg

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la efectividad clínica en cada caso individual. Los productos de Factor IX raramente precisan administrarse más de una vez al día.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe disminuir por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % del normal o UI/dl) en el período correspondiente. La tabla siguiente puede utilizarse como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de la hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de Factor IX (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, sangrado de músculos o sangrado de la boca	20 - 40	Repetir cada 24 horas. Al menos durante 1 día, hasta que el episodio hemorrágico, indicado por el dolor, se resuelva o se alcance la curación.
Hemartrosis, sangrado muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repetir la infusión cada 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragia con riesgo para la vida	60 - 100	Repetir la infusión 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
Menor Incluye extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos durante 1 día, hasta que se alcance la curación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON
SOLVENTE

Mayor	80 - 100 (pre- y postoperativo)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta la curación adecuada de la herida, después como terapia durante al menos otros 7 días para mantener la actividad del factor IX de 30 % a 60 % (UI/dl).
-------	------------------------------------	--

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la apropiada determinación de los niveles de factor IX para obtener una guía de la dosis a administrar y la frecuencia en la repetición de las infusiones. En el caso particular de intervenciones de cirugía mayor, es indispensable una monitorización exacta de la terapia de sustitución mediante análisis de la coagulación (actividad del factor IX plasmático). Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, alcanzando diferentes niveles de recuperación in vivo y mostrando diferentes valores de semivida.

Para profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, puede ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

No hay datos suficientes para recomendar el uso de AlphaNine en niños menores de 6 años de edad.

Los pacientes deben ser monitorizados para observar si se desarrollan inhibidores al factor IX. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática de factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis apropiada, debe realizarse un ensayo para determinar si hay presencia de algún inhibidor del factor IX. En pacientes con altos niveles de inhibidores, la terapia de factor IX puede no ser efectiva y deben considerarse otras opciones terapéuticas. El control de estos pacientes debe ser realizado por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Ver sección 4.4.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 4.4.).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas además de factor IX. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON SOLVENTE

iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

Las medidas empleadas para prevenir infecciones como consecuencia del uso de medicamentos elaborados a partir de sangre humana o de plasma incluyen la selección de los donantes de plasma, las pruebas en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma para encontrar marcadores específicos de infección, y la aplicación de etapas efectivas de eliminación/reducción vírica en la fabricación. A pesar de estas medidas, cuando se administran productos preparados a partir de sangre humana o de plasma, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también puede aplicarse a virus no conocidos o emergentes u otro tipo de patógenos.

Los procedimientos de inactivación/eliminación empleados se consideran efectivos para virus encapsulados como VIH, VHB y VHC. Estos procedimientos pueden tener un valor limitado para virus no encapsulados tales como VHA y Parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (ej. anemia hemolítica).

En pacientes que reciben regularmente/repetidamente productos de factor IX derivados de plasma humano debe considerarse la vacunación apropiada (hepatitis A y B).

Los pacientes que reciben tratamiento con productos de factor IX de coagulación humano deben ser cuidadosamente monitorizados para observar si se desarrollan inhibidores o anticuerpos, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) mediante los apropiados tests biológicos.

Ha habido informes en literatura científica que muestran una correlación entre la ocurrencia de un inhibidor de factor IX y reacciones alérgicas. Por tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados para determinar la presencia de inhibidores. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores al factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxis con la subsiguiente estimulación con factor IX. Debido al riesgo de reacciones alérgicas con concentrados de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX deben, según el juicio del médico responsable del tratamiento, realizarse bajo observación médica donde pueda proporcionarse un cuidado médico adecuado para las reacciones alérgicas.

Debido a que el uso de concentrados de factor IX históricamente ha estado asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, y el riesgo es mayor en productos de baja pureza, el uso de productos conteniendo factor IX puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID). Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, debe iniciarse una vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica, con los ensayos biológicos adecuados, al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, pacientes en post-operatorio, al recién nacido, o para pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o CID.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON
SOLVENTE

En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con AlphaNine debe sopesarse contra el riesgo de estas complicaciones.

Está altamente recomendado que, cada vez que se administre AlphaNine a un paciente, se registre el nombre del medicamento y n° de lote administrado para poder establecer una relación entre el paciente y el lote del producto.

Advertencia especial sobre los excipientes :

AlphaNine contiene 1,3 a 3,0 mmol de sodio por cada 10 ml (jeringa). Esto debe tenerse en cuenta por los pacientes con dietas pobres en sodio.

AlphaNine contiene pequeñas cantidades de heparina. La heparina puede causar reacciones alérgicas y disminución en el recuento de plaquetas, que pueden afectar el sistema de coagulación de la sangre. Los pacientes con historial de reacciones alérgicas inducidas por la heparina deben evitar el uso de medicamentos que contengan heparina .

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones de AlphaNine con otros medicamentos.

4.6. Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con AlphaNine. Dada la rara incidencia de hemofilia B en mujeres, no hay datos disponibles de la experiencia del uso de factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, el factor IX debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas .

4.8. Reacciones adversas

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, erupción, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos o dificultades para respirar) con poca frecuencia en pacientes tratados con productos que contienen factor IX. En algunos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave, y se han producido en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX (ver también 4.4)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON SOLVENTE

Se ha informado de síndrome nefrótico después de intentar una inducción de inmunotolerancia en pacientes de hemofilia B con inhibidores de factor IX e historial de reacciones alérgicas .

En raras ocasiones, se ha observado fiebre

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si se producen estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda que contactar con un centro especializado en hemofilia. Actualmente no hay información suficiente disponible para determinar la incidencia de formación de inhibidores con AlphaNine .

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con mayor riesgo en productos de baja pureza. El uso productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. El uso de un factor IX de alta pureza como AlphaNine rara vez se asocia con tales efectos secundarios .

Para información de seguridad respecto a agentes transmisibles ver sección 4.4 .

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosificación con AlphaNine.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: Factor IX de Coagulación de la Sangre: Código ATC B02BD04

Factor IX consiste en una única cadena de glicoproteína con una masa molecular de aproximadamente 68.000 Dalton. Se trata de un factor de coagulación vitamina K dependiente y se sintetiza en el hígado. El factor IX es activado por el factor XIa en la vía intrínseca de la coagulación y por el complejo de factor VII/factor tisular en la vía extrínseca .

El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa el factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo.

La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación de la sangre, ligado al sexo, debido a una disminución de los niveles de factor IX que da como resultado sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como consecuencia de un traumatismo accidental o quirúrgico. El nivel plasmático de factor IX se aumenta mediante

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON SOLVENTE

terapia de reposición, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia del factor y una corrección de las tendencias hemorrágicas .

No hay datos suficientes procedentes de ensayos clínicos en niños menores de 6 años de edad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En un estudio randomizado, cruzado y doble ciego, se comparó la farmacocinética de AlphaNine con una versión del mismo producto pero sin ser filtrado para virus. Los pacientes con hemofilia B (< 1 UI de factor IX/dl) recibieron las dosis necesarias para alcanzar niveles máximos de factor IX en plasma de alrededor de 50 unidades/dl. Se tomaron muestras de sangre hasta 72 horas después de la infusión. La semivida media para AlphaNine fue de 21,3 horas, y la recuperación in vivo media fue de 58,8%. Después del ajuste para la dosis administrada, el área media bajo la curva (AUC) se determinó como 1293,7 h.UI.dl. El tiempo medio de residencia (TMR) para AlphaNine se calculó como 28,14 horas y el aclaramiento fue 3,27 dl/h. La comparación de estos valores de AlphaNine con datos publicados indican que estos resultados son comparables a los valores especificados en la literatura.

Dependiendo del grado de hemorragia o sangrado, lesiones o daños en los tejidos, la semivida biológica puede disminuir. Esto debe tenerse en cuenta al determinar las dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El factor IX de coagulación de plasma humano es un componente normal del plasma humano y tiene la misma actividad que el factor IX endógeno.

Las dosis varias veces mayores que la dosis humana recomendada por kg de peso corporal no han mostrado efectos tóxicos en animales de experimentación. El examen de toxicidad de una dosis individual no es apropiado, porque la dosis altas necesariamente resultan en sobrecarga de líquidos.

La trombogenicidad de AlphaNine en animales es marcadamente menor que la del complejo de factor IX. AlphaNine no mostró ninguna evidencia de trombogenicidad cuando se ensayó directamente en el modelo Wessler de estasis en conejos para determinar su trombogenicidad en dosis de 200 UI de factor IX/kg de peso corporal .

El examen de toxicidad en dosis repetidas con animales de experimentación no es practicable debido a la interferencia por el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas heterólogas.

Debido a que la experiencia clínica no aporta ningún indicio de efectos carcinogénicos o mutagénicos del factor IX de coagulación humano, los estudios experimentales, en especies heterólogas en particular, no se consideran necesarios.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON
SOLVENTE

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1. Lista de excipientes**

Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2. Incompatibilidades

AlphaNine no debe mezclarse con otros medicamentos. Sólo deben utilizarse los equipos de inyección/infusión proporcionados con el producto, porque como consecuencia de la adsorción del factor IX a las superficies internas de algunos equipos de inyección/infusión puede producirse un fallo en el tratamiento.

6.3. Período de validez

Indicar periodo de eficacia y condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

AlphaNine se presenta en forma de polvo liofilizado estéril, en frascos-ampolla de dosis única, de vidrio tipo I que contienen 500, 1000 o 1500 UI de Factor IX, y cerrados con tapones de caucho, cápsula de aluminio y cubierta de plástico.

Cada vial de AlphaNine está envasado con una jeringa precargada con 10 ml de solvente (agua estéril para inyección) y accesorios para inyección.

Los accesorios proporcionados con AlphaNine para su reconstitución y administración son: adaptador de frasco-ampolla, filtro, dos toallitas con alcohol y una aguja mariposa.

La unidad de AlphaNine contiene: 1 frasco-ampolla con liofilizado, 1 jeringa precargada con solvente y accesorios.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No usar el producto después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco-ampolla.

Utilizar técnicas asépticas durante la reconstitución y administración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON
SOLVENTE

El producto sobrante nunca debe ser guardado para su uso posterior, ni tampoco conservado en un refrigerador.

Preparación de la Solución:

1. Atemperar el frasco-ampolla y la jeringa del solvente sin sobrepasar los 30 °C.
2. Acoplar el émbolo de plástico a la jeringa del solvente.
3. Desprecintar el filtro. Separar el tapón del cono de la jeringa del solvente y acoplarla al filtro.
4. Desprecintar el adaptador de frasco-ampolla y acoplarlo al conjunto filtro-geringa.
5. Desprecintar el frasco-ampolla de concentrado, desinfectando el tapón con la toallita desinfectante suministrada.
6. Colocar el conjunto filtro/jeringa/adaptador sobre la parte superior del frasco-ampolla de concentrado y perforar el tapón con la aguja del adaptador.
7. Traspasar toda el agua estéril para inyección dentro del frasco-ampolla de concentrado haciendo descender el émbolo de la jeringa.
8. Agitar suavemente el frasco-ampolla hasta que todo el concentrado esté disuelto. Como con otras soluciones parenterales, no usar la solución si no está adecuadamente disuelta o hay partículas visibles.
9. Separar brevemente el conjunto filtro/jeringa del resto para eliminar cualquier posible vacío.
10. Invertir el frasco-ampolla de concentrado y aspirar la solución a la jeringa a través del filtro.
11. Preparar la zona de inyección del paciente, separar la jeringa del resto. Inyectar la solución por vía intravenosa usando la aguja mariposa con cánula suministrada o una aguja estéril.

Administrar lentamente a una velocidad no superior a los 10 ml/minuto.

Tras la reconstitución con el solvente Agua Estéril para Inyección proporcionado, el producto debe ser usado en las tres horas siguientes.

No reutilizar los equipos de administración.

Cualquier residuo de producto no utilizado y el material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con las regulaciones locales.

La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

El producto reconstituido debe ser inspeccionado visualmente para ver la presencia de partículas y decoloración antes de su administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Grifols Biologicals Inc.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON
SOLVENTE**

5555 Valley Blvd.
Los Angeles, CA 90032, USA

8. NÚMEROS DE REGISTRO SANITARIO EN ISP

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA
AUTORIZACIÓN**

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Texto revisado:

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

Grifols Chile, S.A.
Avda. Américo Vespucio, 2242 – Conchali
Santiago – CHILE

Bajo licencia de Grifols Biologicals Inc. – USA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHANINE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 UI, CON
SOLVENTE

