

IDELVION[®]
alfa-albutrepenonacogúe

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**

Pó liofilizado para solução injetável
250 / 500 / 1000 / 2000 UI

IDELVION®

alfa-albutrepenonacogue

APRESENTAÇÕES

IDELVION® 250 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de alfa-albutrepenonacogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

IDELVION® 500 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de alfa-albutrepenonacogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

IDELVION® 1000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 1000 UI de alfa-albutrepenonacogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

IDELVION® 2000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 2000 UI de alfa-albutrepenonacogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Os componentes da embalagem primária (frasco-ampola, tampa de borracha, lacre), bem como os itens do kit de administração, não contêm látex.

A potência (Unidades Internacionais [UI]) é determinada utilizando teste de coagulação de um estágio baseado no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) “in vitro”, calibrado com o Padrão Internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) para concentrado de fator IX.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

alfa-albutrepenonacogue 250 UI, 500 UI, 1000 UI ou 2000 UI
(fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina (rIX-FP))

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 80, manitol, sacarose e ácido clorídrico (em pequena quantidade para ajuste do pH).

Diluyente: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento e profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia B (deficiência congênita do fator IX), incluindo o controle e a prevenção de sangramento em ambientes cirúrgicos.

Os estudos descritos nesta bula foram realizados apenas em pacientes previamente tratados (PTPs).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os benefícios clínicos do alfa-albutrepenonacogúe foram demonstrados no programa de desenvolvimento clínico pivotal que incluiu quatro estudos clínicos concluídos: estudo 2004 de fase 1/2 (n = 17), estudo 3001 de fase 2/3 em adultos (n = 63) estudo 3002 de fase 3 pediátrico (n = 27) e um estudo 3003 de fase 3 de extensão a longo prazo (n=83). Todos os participantes do estudo haviam recebido fator IX previamente e nenhum tinha histórico de anticorpos neutralizadores do fator IX. O estudo 2004 de fase 1/2 avaliou a eficácia do tratamento e a prevenção de episódios hemorrágicos com rIX-FP em 17 indivíduos (entre 13-46 anos de idade), 13 indivíduos no braço da profilaxia receberam semanalmente um tratamento profilático com **IDELVION**[®] durante aproximadamente 11 meses e 4 indivíduos no braço do tratamento sob demanda receberam **IDELVION**[®] após a ocorrência de episódios hemorrágicos. Os 85 episódios hemorrágicos foram todos tratados com sucesso com 1 ou 2 doses de **IDELVION**[®]. **IDELVION**[®] foi avaliado no estudo 3001, aberto, de fase 2/3, de eficácia e segurança em um total de 63 indivíduos do sexo masculino previamente tratados (PPTs) entre os 12 e os 61 anos de idade, que receberam **IDELVION**[®] para profilaxia a intervalos de 7, 10 e/ou 14 dias e/ou para o tratamento de episódios hemorrágicos quando necessário. Todos os indivíduos tinham hemofilia B grave (nível de FIX <1%) ou moderadamente grave (nível de FIX ≤ 2%). Quarenta PPTs receberam **IDELVION**[®] para profilaxia. Os indivíduos que receberam tratamento profilático começaram com a dose de 35-50 UI/kg uma vez por semana. Um subgrupo de pacientes mudou para intervalos de tratamento mais prolongados (cada 10 ou 14 dias) com uma dose recomendada de 75 UI/kg e ajustes individuais. 21 PPTs permaneceram no regime profilático com um intervalo prolongado de 14 dias ao longo da duração adicional do tratamento de 98 até 575 (mediana 386) dias. Desses indivíduos, 8 (38%) tiveram pelo menos uma hemorragia durante o regime de 14 dias, embora não tivessem tido episódios hemorrágicos durante a profilaxia uma vez por semana.

A mediana da Taxa de Hemorragia Anualizada (THA) na profilaxia cada 7 dias com **IDELVION**[®] para todas as hemorragias foi de 0,0 (intervalo de 0-6) e com a profilaxia cada 14 dias foi de 1,08 (intervalo de 0-9,1). A eficácia e a segurança a longo prazo do tratamento profilático de rotina foram confirmadas no estudo de extensão 3003, aberto, com uma duração até 5 anos. Neste estudo, um total de 59 PPTs ≥ 12 anos (54 adultos e 5 adolescentes) receberam **IDELVION**[®] para profilaxia e/ou para o tratamento de episódios hemorrágicos sob demanda. Os pacientes que receberam tratamento profilático continuaram ou iniciaram o tratamento com 35-50 UI/kg uma vez por semana. Um subgrupo de pacientes mudou para intervalos de tratamento mais longos (cada 10, 14 ou 21 dias) com a dose recomendada de 75 UI/kg (10 ou 14 dias) ou 100 UI/kg (21 dias). Ao final do estudo, 14 PPTs (24%) necessitaram do intervalo de 7 dias na profilaxia e um total de 11 (19%), 25 (42%) e 9 (15%) PPTs conseguiram manter o intervalo mais longo na profilaxia de 10, 14 e 21 dias, respetivamente.

Durante o estudo, 2 PPTs (18%) no regime de 21 dias regressaram a um regime de administração mais frequente devido a um aumento nas complicações hemorrágicas. As medianas estimadas para as Taxas de Hemorragia Anualizada (THA) na profilaxia com **IDELVION**[®] cada 7, 14 e 21 dias foram, para todas as hemorragias de 1,3 (intervalo de 0-8), 0,9 (intervalo de 0-13) e 0,3 (intervalo de 0-5), respetivamente.

As informações atualmente disponíveis dão suporte ao prolongamento dos intervalos entre os tratamentos para alguns pacientes, embora tal alteração possa estar potencialmente associada a um aumento do risco de hemorragias, em comparação com o regime de administração uma vez por semana. É de salientar que a THA não é comparável entre os diferentes concentrados de fatores IX e entre os diferentes estudos clínicos.

Profilaxia e controle de hemorragias em PPTs com menos de 12 anos

A eficácia de **IDELVION**[®] foi avaliada no estudo 3003, de fase 3, no qual 27 PPTs, no total, com idade entre 1 e 10 anos (mediana de idades 6,0 anos), sendo 12 pacientes < 6 anos, receberam **IDELVION**[®] para profilaxia e controle de episódios hemorrágicos. Todos os 27 indivíduos receberam um tratamento profilático semanal com **IDELVION**[®] durante o tempo médio do estudo de 13,1 meses (9, 18 meses). Os 106 episódios hemorrágicos foram, na sua maioria (94; 88,7%), tratados com uma única injeção, 103; 97,2% foram tratados com 1-2 injeções. A eficácia hemostática na resolução da hemorragia foi classificada como excelente ou boa em 96% de todos os episódios hemorrágicos tratados. A eficácia e a segurança a longo prazo do tratamento profilático de rotina foram confirmadas no estudo de extensão 3003, aberto com uma duração até 5 anos. Neste estudo, um total de 24 PPTs <12 anos receberam **IDELVION**[®] para profilaxia e/ou para o tratamento de episódios hemorrágicos num regime de utilização sob demanda. Os pacientes que receberam tratamento profilático continuaram com a dose de 35-50 UI/kg uma vez por semana. Um subgrupo de pacientes mudou para intervalos de tratamento mais longos (cada 10 ou 14 dias) com a dose recomendada de 75 UI/kg. Ao final do estudo, 17 PPTs (71%) tratavam-se com o intervalo de 7 dias na profilaxia e um total de 3 (12%) e 4 (17%) PPTs mantinham o intervalo prolongado na profilaxia de 10 e 14 dias, respetivamente. Durante o estudo, 4 PPTs (50%) no regime de 14 dias regressaram a um regime de administração mais frequente, devido a um aumento nas complicações hemorrágicas. As medianas estimadas para as Taxas de Hemorragia Anualizada (THA) na profilaxia com **IDELVION**[®] cada 7 e 14 dias foram, para todas as hemorragias, de 2,0 (intervalo de 0-14) e 5,6 (intervalo de 0-8), respetivamente.

Tratamento peri-operatório

A segurança e a eficácia no quadro peri-operatório foram avaliadas nos dois estudos principais de Fase 3 e no estudo de extensão. A análise de eficácia pelo protocolo inclui 30 cirurgias realizadas em 21 pacientes entre os 5 e os 58 anos de idade submetidos a grande ou pequena cirurgia, cirurgia dentária ou outros procedimentos cirúrgicos invasivos. As doses foram individualizadas com base na farmacocinética dos indivíduos e na sua resposta clínica ao tratamento. Em 96,7% (n=29) das cirurgias foi utilizada uma dose bólus única pré-operatória que variou entre 14 e 163 UI/kg. A eficácia hemostática foi classificada como excelente ou boa em todos os procedimentos avaliados. Durante o período pós-operatório de 14 dias, os pacientes receberam entre 0 e 11 perfusões e as doses totais variaram entre 0 e 444 UI/kg.

Referências bibliográficas

- 1 - A prospective, multicenter, open-label Phase 2/3 study (pivotal) to assess the efficacy, safety and PK of rFIX in preventing bleeding episodes. (Clinical Study Report 3001).
- 2 - A prospective, multicenter, open-label Phase 2/3 study (pivotal) to assess the efficacy, safety and PK of rFIX in preventing bleeding episodes. (Clinical Study Report 3001 addendum).
- 3 - A prospective, multicenter, open-label Phase 3 study (pediatric) to assess the safety (with respect to inhibitor development) and PK of rFIX in pediatric patients. (Clinical Study Report 3002).
- 4 - A prospective, multicenter open-label extension study to assess the efficacy, safety and PK of rFIX in preventing bleeding episodes in different dosing regimens. (Clinical Study Report 3003).
- 5 - Surgical sub-studies from the two pivotal studies and the extension study on the effect of rFIX in the perioperative management of surgical bleeding. (Clinical Study Report 3001, 3002 and 3003).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A alfa-albútreponacogue é uma proteína purificada produzida por tecnologia de DNA recombinante, gerada pela fusão genética de albumina recombinante ao fator IX de coagulação recombinante. A fusão genética do cDNA da albumina humana com o cDNA do fator IX de coagulação humana permite que a proteína seja produzida como uma única proteína recombinante e assegura a homogeneidade do produto, evitando a conjugação química. A porção do fator IX recombinante é idêntica à forma alélica Thr148 do fator IX derivado do plasma. O fator de ligação sujeito à clivagem que fica entre as moléculas do fator IX recombinante e da albumina é derivado do “peptídeo de ativação” endógeno no fator IX nativo.

Mecanismo de ação

O IDELVION® (alfa-albútreponacogue) é um fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina (rIX-FP) que substitui de forma eficaz o fator IX de coagulação ausente, que é necessário para a hemostasia, e fornece intervalos de administração mais longos. O prolongamento da meia-vida de IDELVION® e a melhor exposição sistêmica são obtidos por meio da fusão com a albumina recombinante, a qual apresenta meia-vida intrínseca longa. A albumina é uma proteína transportadora natural e inerte no plasma, com uma longa meia-vida de cerca de 20 dias, que não está envolvida na defesa imunológica ou na resposta imune. A fusão genética do fator IX de coagulação recombinante com a albumina prolonga a meia-vida do fator IX (ver subitem **Propriedades Farmacocinéticas**).

O IDELVION® permanece intacto na circulação até o fator IX ser ativado, momento em que a albumina é clivada, liberando o fator IX ativado (FIXa), quando este é necessário para a coagulação.

Propriedades Farmacodinâmicas

A hemofilia B é um distúrbio hereditário da coagulação sanguínea ligada ao sexo causada pela redução dos níveis de fator IX que resulta em sangramento importante nas articulações, nos músculos e nos órgãos internos, podendo ocorrer espontaneamente ou como resultado de um trauma acidental ou cirúrgico. A terapia de reposição aumenta os níveis plasmáticos de fator IX, permitindo assim uma correção temporária da deficiência do fator e a correção das tendências a sangramentos.

O fator IX é ativado pelo complexo do fator VII/fator tecidual na via extrínseca, e também pelo fator XIa na via intrínseca de coagulação. O fator IX ativado, em combinação com o fator VIII ativado, ativa o fator X. Isso resulta, em última análise, na conversão de protrombina em

trombina. A trombina converte então o fibrinogênio em fibrina, para formar um coágulo. A atividade do fator IX é muito reduzida ou ausente em pacientes com hemofilia B, e a terapia de substituição pode ser necessária.

Propriedades Farmacocinéticas

População adulta

A farmacocinética de IDELVION® foi avaliada a partir de injeções intravenosas de doses únicas de 25, 50, 75 e 100 UI/kg. Os parâmetros farmacocinéticos (ver tabela abaixo) foram baseados na atividade do fator IX no plasma medida pelo estudo de coagulação de estágio único. As amostras de sangue para análise farmacocinética foram colhidas antes da administração e até 504 horas (21 dias) após a administração.

Parâmetros farmacocinéticos (média aritmética, CV%) após uma única injeção de IDELVION® em adultos

Parâmetros farmacocinéticos	25 UI/kg (N=7)	50 UI/kg (N=47)	75 UI/kg (N=8)	100 UI/kg (N=16)
IR ^a (UI/dL)/(UI/kg)	1,65 (11,3)	1,30 (23,8)	1,08 (19,8)	1,02 (12,6)
C _{máx} ^a (UI/dL)	41,1 (12,7)	66,6 (26,7)	82,0 (19,7)	102,2 (12,6)
AUC _{0-inf} (hxUI/dL)	4658 (36,2)	7482 (28,4)	9345 (19,7)	17068 (19,2)
t _{1/2} (h)	118,4 (38,0)	104,2 (25,4)	103,7 (17,7)	143,2 (26,1)
MRT (h)	152,9 (23,8)	142,8 (22,7)	144,5 (13,7)	189,2 (21,2)
CL (mL/h/kg)	0,57 (31,1)	0,731 (26,8)	0,84 (19,8)	0,61 (19,2)
V _{ss} (dL/kg)	0,86 (31,6)	1,020 (27,9)	1,20 (22,6)	1,12 (10,7)
Tempo para 1% da atividade do fator IX (d) ^b	18,0	25,5	30,0	34,0
Tempo para 3% da atividade do fator IX (d) ^b	10,5	16,5	20,5	24,5

^a = corrigido para os níveis de linha de base

^b = tempo estimado para a atividade média do fator IX acima do nível pré-especificado %

IR = recuperação incremental; AUC = área sob a curva de tempo da atividade do fator IX; CL = depuração ajustada ao peso corporal; V_{ss} = volume de distribuição ajustado ao peso corporal no estado de equilíbrio; t_{1/2} = meia-vida; MRT = tempo médio de residência; tempo para 1% da atividade do fator IX = tempo estimado em dias após a administração quando a atividade do fator IX cai para 1 UI/dL acima dos valores basais.

Os dados farmacocinéticos demonstraram que IDELVION® apresenta meia-vida circulante prolongada, área sob a curva de tempo de atividade do fator IX aumentada, menor depuração e maior recuperação incremental, em comparação com produtos de reposição de fator IX de curta duração. No estudo pivotal, a média (CV%) de recuperação incremental de IDELVION® foi

1,30 (23,8%), que é maior do que o valor de 1,00 (25,7%) alcançado com o produto de fator IX anterior (pdFIX ou rFIX). Portanto, uma UI/kg de **IDELVION**[®] proporciona um aumento médio de 1,30 UI/dL no nível circulante de fator IX.

As avaliações farmacocinéticas repetidas por até 30 semanas demonstraram um perfil farmacocinético estável e a recuperação incremental foi consistente ao longo do tempo.

A atividade média do fator IX no dia 21 após uma dose única de 100 UI/kg de **IDELVION**[®] foi de 6,4%. A atividade média do fator IX no dia 14 após dose única de 75 UI/kg de **IDELVION**[®] foi de 6,65%. A atividade média do fator IX nos dias 7, 10 e 14 após uma dose única de 50 UI/kg de **IDELVION**[®] foi de 13,76%, 9,59% e 6,1%, respectivamente. A atividade média do fator IX nos dias 7, 10 e 14 após dose única de 25 UI/kg de **IDELVION**[®] foi de 8,62%, 5,02% e 2,96%, respectivamente.

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos de **IDELVION**[®] foram avaliados em 5 adolescentes (12 a < 18 anos de idade) e em 27 crianças (1 a < 12 anos de idade) em estudos multicêntricos, abertos, após uma injeção intravenosa de uma dose única de 50 UI/kg. As amostras farmacocinéticas foram coletadas antes da administração e em vários momentos até 336 horas (14 dias) após a administração. Os parâmetros farmacocinéticos (apresentados abaixo) foram estimados com base na atividade do fator IX no plasma em função do perfil de tempo.

A tabela a seguir resume os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir dos dados pediátricos de 32 indivíduos de 1 a < 18 anos de idade. Comparativamente aos adultos, a recuperação incremental em crianças pareceu ser um pouco menor e a depuração, ajustada ao peso corporal, pareceu ser maior.

Comparação dos parâmetros farmacocinéticos de **IDELVION**[®] por faixa etária (Média Aritmética, CV%) após uma única injeção de 50 UI/kg de **IDELVION**[®]

Parâmetros farmacocinéticos	1 a < 6 anos (N=12)	6 a < 12 anos (N=15)	12 a < 18 anos (N= 5)
IR ^a (UI/dL)/(UI/kg)	0,951 (21,5)	1,06 (22,6)	1,11 (27,7)
C _{máx} ^a (UI/dL)	48,3 (19,0)	52,9 (23,2)	55,3 (28,1)
AUC _{0-inf} (h \times UI/dL)	4583 (33,2)	5123 (31,4)	5347 (48,2)
t _{1/2} (h)	89,6 (12,5)	92,8 (20,5)	87,3 (35,7)
MRT (h)	123 (14,2)	129,2 (19,0)	119 (31,2)
CL (mL/h/kg)	1,18 (27,8)	1,06 (28,5)	1,08 (39,3)
V _{ss} (dL/kg)	1,43 (24,1)	1,32 (19,7)	1,16 (14,0)

a = corrigido para níveis de linha de base

IR = recuperação incremental; AUC = área sob a curva de tempo da atividade do fator IX; CL = depuração ajustada ao peso corporal; V_{ss} = volume de distribuição ajustado ao peso corporal no estado de equilíbrio; t_{1/2} = meia-vida; MRT = tempo médio de residência

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica, de toxicidade de dose única e doses repetidas, de genotoxicidade, de trombogenicidade e de tolerabilidade local.

Não foram realizadas investigações sobre carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva.

4. CONTRAINDICAÇÕES

IDELVION[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao **IDELVION**[®], a qualquer um dos seus componentes, excipientes (ver a lista completa de excipientes no item **Composição**) ou proteínas de hamster.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis. O produto contém traços de proteínas de hamster. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, interrompa o uso do medicamento imediatamente e inicie o tratamento adequado. Informe os pacientes sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade que incluem urticária, urticária generalizada, aperto no peito, sibilos, hipotensão e anafilaxia. Oriente os pacientes a interromper o uso do **IDELVION**[®] e contatar o seu médico nesses casos. Todos os produtos com fator IX apresentam potencial de reações alérgicas. Recomenda-se que a administração inicial de fator IX deva ser realizada sob observação médica, onde possa ser fornecida assistência médica adequada para reações alérgicas.

Inibidores

A formação de inibidores do fator IX foi relatada durante a terapia de reposição com **IDELVION**[®] no tratamento da hemofilia B. Monitore os pacientes em relação ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores), que devem ser quantificados em Unidades Bethesda (BU) usando exames biológicos apropriados.

Se os níveis esperados de atividade do fator IX no plasma não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com a dose adequada, realize um exame para medir a concentração de inibidor do fator IX. Recomenda-se contatar um centro de tratamento de hemofilia especializado caso o sangramento não possa ser controlado ou caso haja suspeita de desenvolvimento de inibidores.

Há relatos na literatura que mostram uma correlação entre a ocorrência de inibidores do fator IX e as reações alérgicas. Assim, avalie os pacientes sujeitos a reações alérgicas quanto à presença de inibidores. É importante lembrar que pacientes com inibidores do fator IX podem ter um maior risco de desenvolver anafilaxia com a subsequente exposição ao fator IX.

Testes Laboratoriais de Monitoramento

Monitore os níveis plasmáticos do fator IX por meio de um teste de coagulação de um estágio para confirmar que os níveis adequados do fator IX foram alcançados e mantidos (ver item **8. Posologia e Modo de Usar**). Os resultados do ensaio de atividade do fator IX podem variar dependendo do tipo de reagente de tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPA) usado

no sistema do ensaio. Por exemplo, reagentes de TTPA à base de caulim juntamente com outros reagentes projetados para apresentar baixa capacidade de resposta ao anticoagulante lúpico demonstraram resultar em aproximadamente 50% menos que a recuperação esperada com base na potência rotulada.

De acordo com achados semelhantes para outros produtos recombinantes de fator IX, a superestimação da atividade do fator IX em amostras enriquecidas de **IDELVION**[®] (superestimação média de 32%) ocorreu em níveis baixos de fator IX com reagentes de TTPA comumente usados.

Monitore os pacientes para o desenvolvimento de inibidores se os níveis estimados de atividade plasmática do fator IX não forem alcançados, ou se o sangramento não for controlado com a dose recomendada de **IDELVION**[®]. Ensaio utilizados para determinar se inibidores do fator IX estão presentes devem ser titulados em Unidades Bethesda (BU).

Complicações tromboembólicas

O tromboembolismo (por exemplo, embolia pulmonar, trombose venosa e trombose arterial) pode ocorrer quando se utiliza produtos contendo fator IX.

Devido ao risco potencial de complicações tromboembólicas, o monitoramento clínico dos primeiros sinais de coagulopatia trombótica e de consumo deve ser iniciado com testes biológicos apropriados ao administrar este produto a pacientes com doença hepática, fibrinólise, pacientes em estado perioperatório (incluindo pacientes em estado pós-operatório), recém-nascidos ou pacientes sob risco de fenômenos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada (CID). Em cada uma dessas situações, o benefício do tratamento com **IDELVION**[®] deve ser comparado com o risco dessas complicações.

Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica foi relatada após tentativa de indução de tolerância imune em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX e história de reações alérgicas. A segurança e a eficácia do uso de **IDELVION**[®] para indução de tolerância imune não foram estabelecidas.

Eventos cardiovasculares

Em pacientes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapia de substituição com fator IX pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas ao cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAV), deve-se considerar o risco de complicações relacionadas com o DAV, incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local do cateter.

Idosos

Os estudos clínicos de **IDELVION**[®] não incluíram indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Não se sabe se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas se aplicam tanto para adultos quanto para crianças.

Registro de uso

Recomenda-se fortemente que você registre o nome do paciente, data, número de lote do medicamento e volume cada vez que o **IDELVION[®]** for administrado a um paciente, de forma a manter uma ligação entre o paciente e o lote do medicamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foi observado nenhum efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e amamentação

Não foram realizados estudos de reprodução animal com **IDELVION[®]**. Com base na ocorrência rara de hemofilia B em mulheres, não há experiência sobre o uso de **IDELVION[®]** durante a gravidez e a amamentação.

Portanto, **IDELVION[®]** deve ser usado durante a gravidez e a amamentação apenas se claramente indicado.

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Doping

Atenção atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarante do doping conforme a lista de referência do Comitê Olímpico Internacional.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

A sacarose intravenosa não aumentará os níveis de glicose no sangue. A sacarose quando administrada por via intravenosa, não sofre hidrólise, sendo excretada exclusivamente inalterada pelos rins (Martindale, 2007; Rowe & Sheskey & Quinn, 2009; Zhang & Szerlip, 2000).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações de **IDELVION[®]** com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

IDELVION[®] deve ser conservado em sua embalagem original, sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Proteger da luz. Não congelar.

O prazo de validade de **IDELVION[®]** é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

Após preparo, utilizar imediatamente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas

Pó liofilizado amarelo pálido a branco.

Diluyente: claro e incolor.

Solução reconstituída: transparente ou ligeiramente opalescente, amarelada a incolor. A solução pode brilhar levemente quando colocada contra a luz, mas não deve conter partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com IDELVION® deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de hemofilia B.

A decisão para um determinado paciente fazer uso do tratamento domiciliar para sangramento e profilaxia de sangramentos em pacientes com hemofilia B deve ser tomada pelo médico responsável pelo tratamento, que deve assegurar que o treinamento adequado seja fornecido e que a utilização seja revista periodicamente.

POSOLOGIA

A dose e a duração da terapia de reposição dependem da gravidade da deficiência do fator IX, da localização e da extensão do sangramento, da condição clínica e da resposta do paciente.

O número de unidades de fator IX administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas com o padrão atual da OMS para produtos de fator IX. Uma Unidade Internacional (UI) de atividade do fator IX é equivalente à quantidade de fator IX em um mL de plasma humano normal. A atividade do fator IX no plasma é expressa tanto em porcentagem (relativa ao plasma humano normal) quanto em Unidades Internacionais (relativa a um Padrão Internacional para o fator IX no plasma).

a) Tratamento sob demanda

O cálculo da dose necessária de fator IX baseia-se na observação empírica de que se espera que 1 Unidade Internacional (UI) de fator IX por kg de peso corporal seja capaz de aumentar o nível circulante de fator IX em uma média de 1,3 UI/dL (1,3% do normal) em pacientes \geq 12 anos de idade e de 1,0 UI/dL (1,0% do normal) em pacientes $<$ 12 anos de idade. A dose necessária é determinada utilizando as seguintes fórmulas:

Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento desejado do fator IX (% do normal ou UI/dL) x {recíproca da recuperação observada (UI/kg por UI/dL)}

Aumento esperado do fator IX (UI/dl ou % do normal) = Dose (UI) x Recuperação (UI/dL por UI/kg) / peso corporal (kg)

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em relação à efetividade clínica em cada caso individualmente.

Para a determinação da dose de manutenção adequada, deve-se considerar a meia-vida prolongada do produto.

Pacientes < 12 anos de idade

Para uma recuperação de 1 UI/dL por 1 UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator IX (UI/dL)} \times 1 \text{ dL/kg}$$

Exemplo

1. É necessário um nível de pico de 50% do normal em um paciente de 20 kg com hemofilia B grave. A dose apropriada seria $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dL} \times 1 \text{ dL/kg} = 1000 \text{ UIs}$.
2. Espera-se que uma dose de 1.000 UIs de IDELVION® administrada a um paciente com 25 kg resulte em um pico pós-injeção de aumento do fator IX de $1.000 \text{ UIs}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dL por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dL}$ (40% do normal).

Pacientes ≥ 12 anos de idade

Para uma recuperação de 1,3 UI/dL por 1 UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator IX (UI/dL)} \times 0,77 \text{ dL/kg}$$

Exemplo

3. É necessário um nível de pico de 50% do normal em um paciente de 80 kg, com hemofilia B grave.
A dose apropriada seria $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dL} \times 0,77 \text{ dL/kg} = 3080 \text{ UIs}$.
4. Espera-se que uma dose de 2000 UIs de IDELVION®, administrada a um paciente de 80 kg, resulte em um aumento do pico pós-injeção do fator IX de $2000 \text{ UIs} \times 1,3 \text{ (UI/dL por UI/kg)} / 80 \text{ kg} = 32,5 \text{ UI/dL}$ (32,5% do normal).

A tabela a seguir pode ser utilizada para orientar a dose para controle e prevenção de episódios de sangramento e em cirurgia:

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível requerido de fator IX (%) (UI/dL)	Frequência das doses (horas) / Duração da terapia (dias)
Hemorragia Hemartrose leve ou moderada, sangramento muscular (exceto iliopsoas) ou sangramento oral	30 - 60	Uma única dose deve ser suficiente para a maioria dos sangramentos. Dose de manutenção após 48 - 72 horas se houver mais evidências de sangramento.
Grave Hemorragias causando risco à vida, sangramento muscular profundo incluindo iliopsoas	60 - 100	Repetir a cada 48 - 72 horas na primeira semana, e depois dose de manutenção semanal até o sangramento parar e a cicatrização ser alcançada.
Cirurgias de pequeno porte Incluindo extração de dente sem complicações	50 - 80 (nível inicial)	Uma única dose pode ser suficiente para a maioria das cirurgias de pequeno porte. Se necessário, uma dose de manutenção pode ser administrada após 48 - 72 horas até parar o sangramento e a cicatrização ser alcançada.
Cirurgias de grande porte	60 - 100 (nível inicial)	Repetir a cada 48 - 72 horas na primeira semana, e depois dose de manutenção 1 - 2 vezes por semana até parar o sangramento e a cicatrização ser alcançada.

b) Profilaxia

Na profilaxia a longo prazo das hemorragias em pacientes com hemofilia B grave, as doses habituais são 35 a 50 UI/kg uma vez por semana. Alguns pacientes que estão bem controlados com o regime de uma vez por semana, podem ser tratados com uma dose até 75 UI/kg com intervalos de 10 ou 14 dias. Para pacientes >18 anos, tratados a cada 14 dias e estáveis há pelo menos 6 meses pode ser considerado um prolongamento adicional do intervalo entre os tratamentos de 21 dias com a dose de 100 UI/kg (ver item 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA). Em alguns casos, especialmente em pacientes mais jovens, podem ser necessários intervalos entre as doses mais curtos ou doses mais elevadas. Após um episódio hemorrágico durante a profilaxia, os pacientes devem manter o seu regime profilático tanto quanto possível, com 2 doses de **IDELVION**[®] a serem administradas com pelo menos 24 horas de intervalo, mas por mais tempo se considerado adequado para o paciente.

População pediátrica

Na profilaxia de rotina, o regime posológico recomendado é 35 a 50 UI/kg uma vez por semana (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

MODO DE USAR

Uso intravenoso.

Injete lentamente a preparação reconstituída por via intravenosa a uma velocidade confortável para o paciente.

Observe o paciente em relação a qualquer reação imediata. Se ocorrer qualquer reação que possa ser relacionada com a administração de **IDELVION**[®], reduza a velocidade de infusão ou interrompa a aplicação, conforme a condição clínica do paciente (ver também item 5.

Advertências e Precauções).

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto água para injetáveis.


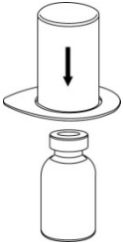

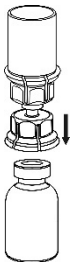
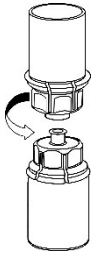

Precauções especiais de descarte e manuseio

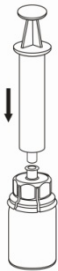
Após a filtragem/retirada, inspecione visualmente o produto reconstituído antes da administração, para detecção de partículas ou alteração da cor. Não utilize soluções turvas ou contendo partículas depositadas. Realize a reconstituição e a retirada do produto sob condições assépticas.

Reconstituição



O diluente deve estar em uma temperatura entre 25°C e 37 °C (temperatura corporal).

Retire as tampas removíveis dos frascos do diluente e do produto, higienize as tampas de borracha com uma solução antisséptica e deixe-as secar antes de abrir a embalagem do “Mix2Vial” (dispositivo de transferência com filtro, fornecido com o produto).

 <p>1</p>	<p>1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” removendo a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Coloque o frasco-ampola de diluente sobre uma superfície plana e limpa e segure o frasco-ampola firmemente. Pegue o “Mix2Vial” juntamente com a embalagem e empurre a ponta do adaptador azul diretamente para baixo através da tampa de borracha do frasco do diluente.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retire cuidadosamente a embalagem do conjunto “Mix2Vial” segurando pela borda e puxando para cima verticalmente. Certifique-se que você só afastou a embalagem e não todo o conjunto “Mix2Vial”.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Coloque o frasco-ampola do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco-ampola do diluente com o conjunto “Mix2Vial” conectado e empurre a ponta do adaptador transparente diretamente para baixo através da tampa de borracha do frasco-ampola do produto. O diluente fluirá automaticamente para o frasco-ampola do produto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Com uma mão segure o lado do produto do conjunto “Mix2Vial” e com a outra mão segure o lado do diluente, e desrosqueie o conjunto com cuidado no sentido anti-horário em duas partes. Descarte o frasco-ampola de diluente com o adaptador “Mix2Vial” azul acoplado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Gire suavemente o frasco-ampola do produto com o adaptador transparente acoplado até que a substância esteja totalmente dissolvida. Não agite.</p>

 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Insira ar em uma seringa vazia e estéril. Mantendo o frasco-ampola do produto na posição vertical, conecte a seringa no encaixe do “Mix2Vial”, rosqueando no sentido horário. Injete ar no frasco-ampola do produto.</p>
---	--

Retirada e aplicação

 <p style="text-align: right;">8</p>	<p>8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, vire o conjunto de cabeça para baixo e aspire a solução para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.</p>
 <p style="text-align: right;">9</p>	<p>9. Uma vez transferida a solução para a seringa, segure firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e desconecte o adaptador transparente do “Mix2Vial” da seringa, desrosqueando no sentido anti-horário.</p>

Após a reconstituição com 2,5 mL de água para injetáveis (250/500/1000 UI) a solução contém 100/200/400 UI/mL de alfa-albutrepenonacogúe. Quando reconstituído com 5 mL de água para injetáveis (2000 UI) a solução contém 400 UI/mL de alfa-albutrepenonacogúe.

Para a injeção de **IDELVION®**, é recomendado utilizar os conjuntos de administração fornecidos, pois falhas de tratamento podem ocorrer como consequência da adsorção do fator IX na superfície interna de alguns equipamentos de injeção.

É importante tomar cuidado para que não entre sangue na seringa com o produto, uma vez que há risco de o sangue coagular na seringa, e desse modo, coágulos de fibrina poderiam ser administrados ao paciente.

A solução de **IDELVION®** não deve ser diluída.

Administre a solução reconstituída por injeção intravenosa lenta. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do paciente.

Elimine de acordo com as exigências locais todo medicamento não utilizado ou material residual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, queimação e ardor no local da injeção, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, aperto no peito, formigamento, vômitos, sibilos) desenvolvidas com o uso de produtos de fator IX foram raramente observadas. Em casos raros, essas reações progrediram para anafilaxia, e ocorreram em associação temporal próxima ao desenvolvimento de inibidores do fator IX. A síndrome nefrótica foi relatada após a tentativa de indução de tolerância imune em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX e histórico de reação alérgica.

Não foram observadas reações anafiláticas nos estudos clínicos com 114 pacientes com **IDELVION**[®].

Os pacientes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator IX. Se estes inibidores ocorrerem, a condição se manifesta como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, é recomendável que um centro especializado em hemofilia seja contatado. Não foram observados inibidores nos estudos clínicos com 114 pacientes previamente tratados com **IDELVION**[®]. Foi relatado o desenvolvimento de inibidores em um estudo clínico em andamento com pacientes previamente não tratados. O desenvolvimento de inibidores foi observado na experiência pós-comercialização com **IDELVION**[®].

Muito raramente observou-se o desenvolvimento de anticorpos contra a proteína de hamster com a utilização de produtos de fator IX obtidos a partir de células de ovário de hamster chinês. Nenhum desses anticorpos foi detectado nos estudos clínicos com 114 pacientes tratados com **IDELVION**[®].

Existe um risco potencial de episódios tromboembólicos após a administração de produtos de fator IX, com maior risco de preparações de baixa pureza. O uso de produtos de fator IX de baixa pureza tem sido associado a casos de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar. O uso do fator IX de alta pureza raramente está associado a tais reações adversas.

Não foram relatados eventos tromboembólicos durante os estudos clínicos com 114 pacientes tratados com **IDELVION**[®].

Lista tabulada de reações adversas

A tabela apresentada a seguir está de acordo com a classificação MedDRA de sistemas de órgãos (SOC) e Nível de Termo Preferencial.

Durante os estudos clínicos concluídos, abertos, não controlados, realizados em 114 pacientes previamente tratados com **IDELVION**[®], foram relatados 1078 eventos adversos em 103/114 (90,4%) dos indivíduos que receberam um total de 16326 injeções. Destes 1078 eventos, 18 foram relatados como relacionados em 11/114 (9,6%) dos indivíduos.

A frequência das reações adversas é baseada na porcentagem de eventos relacionados ao medicamento nos estudos clínicos com o fator IX da coagulação recombinante ligado à

albumina (rIX-FP). Ela é estimada a partir de uma base por paciente e classificada como: muito comum (>1/10), comum > 1/100 a ≤1/10), incomum (> 1/1.000 a ≤ 1/100), rara (> 1/10.000 a ≤ 1/1.000), muito rara (≤ 1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dados disponíveis).

Os eventos adversos na Tabela abaixo foram de ensaios clínicos e considerados relacionados pelo pesquisador:

Classificação de sistemas de órgãos padrão MedDRA	Termo Preferencial MedDRA	Frequência por paciente	Número de pacientes / Frequência observada (%)
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção	Comum	2 (1,9)
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Inibição do fator IX/ Desenvolvimento de inibidor*	Desconhecida	N/A*
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Comum	2 (1,8)
	Tontura	Comum	2 (1,8)
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Incomum	1 (0,9)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	“Rash”	Incomum	1 (0,9)
	Eczema	Incomum	1 (0,9)

*Dados provenientes de ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças são semelhantes às de adultos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados sintomas de superdose com o IDELVION®.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0127

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF-SP 14.848

Fabricado por:

CSL Behring GmbH

Marburg – Alemanha

Importado por:

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32

CEP 04547-004 – São Paulo – SP

CNPJ: 62.969.589/0001-98



**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

CCDS_v12.0_V2



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/03/2021.