

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

IDELVION 250 UI pó e solvente para solução injetável

IDELVION 500 UI pó e solvente para solução injetável

IDELVION 1000 UI pó e solvente para solução injetável

IDELVION 2000 UI pó e solvente para solução injetável

IDELVION 3500 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IDELVION 250 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI de fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina através de uma proteína de fusão (rIX-PF), (albutrepenonacog alfa). Após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 100 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

IDELVION 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina através de uma proteína de fusão (rIX-PF), (albutrepenonacog alfa). Após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 200 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

IDELVION 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI de fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina através de uma proteína de fusão (rIX-PF), (albutrepenonacog alfa). Após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 400 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

IDELVION 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI de fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina através de uma proteína de fusão (rIX-PF), (albutrepenonacog alfa). Após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 400 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

IDELVION 3500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 3500 UI de fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina através de uma proteína de fusão (rIX-PF), (albutrepenonacog alfa). Após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 700 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

A potência (UI) é determinada usando o ensaio de coagulação de passo único da Farmacopeia Europeia. A atividade específica do IDELVION é aproximadamente 54 – 85 UI/mg de proteína.

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

Excipiente com efeito conhecido

Após reconstituição, cada frasco para injetáveis de 250 UI, 500 UI ou 1000 UI contém 4,3 mg de sódio.

Após reconstituição, cada frasco para injetáveis de 2000 UI ou 3500 UI contém 8,6 mg de sódio (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó amarelo pálido a branco e solvente para solução injetável incolor e límpido.

pH: 6,6 – 7,2

Osmolalidade:

IDELVION 250 UI pó e solvente para solução injetável

175 - 215 mOsm/kg

IDELVION 500 UI pó e solvente para solução injetável

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 1000 UI pó e solvente para solução injetável

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 2000 UI pó e solvente para solução injetável

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 3500 UI pó e solvente para solução injetável

260 – 300 mOsm/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B (deficiência congénita de fator IX).

IDELVION pode ser usado por todas as faixas etárias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve decorrer sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia B.

Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação apropriada dos níveis de fator IX para aferir a dose a ser administrada e a frequência de repetição das perfusões. A resposta de cada doente ao fator IX pode variar, demonstrando diferentes tempos de semivida e recuperações. A dose com base no peso corporal do doente pode necessitar de ajustes no caso de doentes com peso baixo ou com excesso de peso. No caso particular de grandes cirurgias, é indispensável uma monitorização precisa da

terapêutica de substituição, através da análise dos parâmetros da coagulação (atividade do fator IX no plasma).

Quando se utiliza um ensaio de coagulação *in vitro* de passo único baseado no tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) para determinação da atividade do fator IX nas amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator IX no plasma podem ser significativamente afetados, tanto pelo tipo de reagente de aPTT, como pelo padrão de referência utilizado no ensaio. A determinação com um ensaio de coagulação de passo único usando um reagente de aPTT à base de caulino ou um reagente de aPTT à base de Actina FS resultará muito provavelmente num nível de atividade subestimado. Tal é particularmente importante aquando da mudança de laboratório e/ou de reagentes utilizados no ensaio.

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 administradas de fator IX é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão relacionadas com o atual padrão da OMS para produtos de fator IX. A atividade do fator IX no plasma é expressa ou em percentagem (relativa ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (relativa a um Padrão Internacional para o fator IX no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator IX é equivalente à quantidade de fator IX existente em um ml de plasma humano normal.

Tratamento consoante necessário

O cálculo da dose necessária de fator IX baseia-se na observação empírica de que 1 UI de fator IX por kg de peso corporal aumente a atividade do fator IX no plasma em média 1,3 UI/dl (1,3% da atividade normal) em doentes ≥ 12 anos de idade e 1,0 UI/dl (1,0% da atividade normal) em doentes < 12 anos de idade. A dose necessária é determinada através das seguintes fórmulas:

Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento de fator IX pretendido (% do normal ou UI/dl) x {recíproco da recuperação observada (UI/kg por UI/dl)}

Aumento de fator IX esperado (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 devem ser sempre orientadas em função da eficácia clínica em cada caso individual.

Doentes < 12 anos de idade

Para um aumento da recuperação de 1 UI/dl por 1 UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento de fator IX pretendido (UI/dl) x 1 dl/kg

Exemplo

1. Pretende-se um nível máximo de 50 % do normal num doente com 20 kg que tem hemofilia B grave. A dose apropriada seria $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UIs}$.
2. Uma dose de 1000 UIs de IDELVION, administrada a um doente com 25 kg, será de esperar que resulte num aumento máximo de fator IX após a injeção de $1000 \text{ UIs}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % do normal).

Doentes ≥ 12 anos de idade

Para um aumento da recuperação de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento de fator IX pretendido (UI/dl) x 0,77 dl/kg

Exemplo

3. Pretende-se um nível máximo de 50 % do normal num doente com 80 kg que tem 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. Uma dose de 2000 UIs de IDELVION, administrada a um doente com 80 kg, será de esperar que resulte num aumento máximo de fator IX após a injeção 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).

Em caso de ocorrência dos seguintes episódios hemorrágicos, a atividade de fator IX não deve diminuir para valores inferiores aos níveis de atividade plasmática (em % do normal ou em UI/dl) no período correspondente. O quadro seguinte pode ser usado como orientação da posologia em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia:

Grau de hemorragia / Tipo de intervenção cirúrgica	Nível de Fator IX pretendido (%) (UI/dl)	Frequência de administração (horas) / Duração da terapêutica (dias)
<u>Hemorragia</u> Hemartrose ligeira ou moderada, hemorragia muscular (exceto no psoas ilíaco) ou hemorragia oral	30 - 60	Uma dose única deverá ser suficiente para a maioria das hemorragias. Dose de manutenção após 24 – 72 horas se houver evidência de hemorragia.
<u>Hemorragia grave</u> Hemorragia com risco de vida, hemorragia em músculos profundos incluindo o psoas ilíaco	60 - 100	Repetir cada 24 – 72 horas na primeira semana e depois dose de manutenção semanal até que a hemorragia estanque e seja obtida a cicatrização.
<u>Pequena cirurgia</u> Incluindo uma extração dentária não complicada	50 – 80 (pré e pós-operatório)	Uma dose única poderá ser suficiente para a maioria das pequenas cirurgias. Se necessário pode administrar-se uma dose de manutenção após 24 – 72 horas até que a hemorragia estanque e seja obtida a cicatrização.
<u>Grande cirurgia</u>	60 - 100 (pré e pós-operatório)	Repetir cada 24 – 72 horas na primeira semana e depois dose de manutenção 1 – 2 vezes por semana até que a hemorragia estanque e seja obtida a cicatrização.

Profilaxia

Na profilaxia a longo prazo das hemorragias em doentes com hemofilia B grave, as doses habituais são 35 a 50 UI/kg uma vez por semana.

Alguns doentes que estão bem controlados num regime de uma vez por semana, podem ser tratados com uma dose até 75 UI/kg com intervalos de 10 ou 14 dias. Para doentes >18 anos, pode ser considerado um alargamento adicional do intervalo entre os tratamentos (ver secção 5.1).

Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos entre as doses mais curtos ou doses mais elevadas.

Após um episódio hemorrágico durante a profilaxia, os doentes devem manter o seu regime profilático tanto quanto possível, através da administração de 2 doses de IDELVION com, pelo menos, 24 horas de intervalo ou com um intervalo mais prolongado se adequado para o doente.

População pediátrica

Na profilaxia a longo prazo, o regime posológico recomendado é 35 a 50 UI/kg uma vez por semana (ver secções 5.1 e 5.2). Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, as recomendações para as doses são idênticas às dos adultos (ver acima).

Modo de administração

Via intravenosa.

A preparação reconstituída deve ser lentamente injetada por via intravenosa a uma velocidade confortável para o doente até um máximo de 5 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.

Reação alérgica conhecida à proteína de hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Hipersensibilidade

É possível que ocorram reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com IDELVION. O produto contém vestígios de proteínas de hamster. 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 devem ser informados acerca dos sinais iniciais das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, urticária generalizada, aperto torácico, respiração ruidosa, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque, deve instituir-se o tratamento médico padrão para situações de choque.

Inibidores

Após tratamento repetido com produtos de fator IX da coagulação humana, os doentes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores), os quais deverão ser quantificados em Unidades Bethesda (UB) utilizando ensaios biológicos apropriados. Tem sido notificada a formação de inibidores do fator IX durante a terapêutica de substituição do fator com IDELVION no tratamento da hemofilia B.

Têm sido referidos casos na literatura que mostram uma correlação entre a ocorrência de inibidor do fator IX e reações alérgicas. Deste modo, os doentes que apresentarem reações alérgicas devem ser avaliados relativamente à presença de um inibidor. Deve salientar-se que os doentes com inibidores do fator IX podem ter um risco aumentado de anafilaxia numa exposição subsequente ao fator IX.

Devido ao risco de reações alérgicas com os produtos de fator IX, a administração inicial de fator IX deve, de acordo com o critério do médico assistente, ser realizada sob supervisão médica onde poderá ser proporcionado tratamento médico adequado para reações alérgicas.

Tromboembolismo

Devido ao risco potencial de complicações trombóticas, deve iniciar-se uma supervisão clínica relativamente aos sinais precoces de coagulopatia trombótica e de consumo, através de ensaios biológicos adequados, quando se administrar este produto a doentes com doença hepática, doentes no pós-operatório, recém-nascidos ou doentes em risco de fenómenos trombóticos ou coagulação intravascular disseminada. Em cada uma destas situações, o benefício do tratamento com IDELVION deve ser avaliado tendo em conta o risco deste tipo de complicações.

Eventos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapêutica de substituição com FIX poderá aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter

Caso seja necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deverá ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bacteremia e trombozes no local do cateter.

Idosos

Os estudos clínicos realizados com IDELVION não incluíram indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Não se sabe se respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens.

Indução de tolerância imunológica

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da utilização de IDELVION para a indução de tolerância imunológica.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém até 8,6 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

População pediátrica

As advertências e precauções mencionadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram notificadas quaisquer interações entre produtos de fator IX da coagulação humana (rDNA) e outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com o fator IX. Dada a rara ocorrência de hemofilia B em mulheres, não existe experiência relativamente à utilização de fator IX durante a gravidez e o aleitamento.

Assim, o fator IX só deve ser utilizado durante a gravidez e o aleitamento se estiver claramente indicado.

Não existe informação acerca dos efeitos do fator IX na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

IDELVION não influencia a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram raramente observadas reações alérgicas ou de hipersensibilidade (que podem incluir angioedema, sensação de ardor e de picadas no local da perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, irrequietude, taquicardia, aperto torácico, formigueiro, vômitos, pieira) que podem, em alguns casos, evoluir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em alguns casos estas reações evoluíram para anafilaxia grave, tendo ocorrido em estreita associação temporal com o desenvolvimento de inibidores do fator IX (ver também secção 4.4). Foram notificados casos de síndrome nefrótica após tentativas de indução de tolerância imunológica em doentes com hemofilia B que apresentavam inibidores do fator IX e antecedentes de reação alérgica.

Tem sido muito raramente observado o desenvolvimento de anticorpos para as proteínas de hamster com reações de hipersensibilidade associadas..

Os doentes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator IX. Se tais inibidores ocorrerem, a condição poderá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia. Um caso com título elevado do inibidor foi notificado num estudo clínico que avaliou doentes previamente não tratados. O desenvolvimento do inibidor foi observado em doentes previamente tratados na experiência pós-comercialização com IDELVION.

Existe um risco potencial de ocorrência de episódios tromboembólicos após a administração de produtos de fator IX, sendo este risco mais elevado com preparações de baixa pureza. A utilização de produtos de fator IX de baixa pureza tem sido associada a situações de enfarte do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolismo pulmonar. A utilização de fator IX de elevada pureza encontra-se raramente associada a tais reações adversas.

Lista das reações adversas em formato de tabela

O quadro apresentado em seguida encontra-se em conformidade com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA (CSO e Nível de Termo Preferido). Na tabela estão listadas as reações adversas que foram notificadas em ensaios clínicos e/ou foram identificadas na utilização pós-comercialização.

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Em cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência por doente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desenvolvimento de inibição/inibidor do fator IX	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Frequentes
	Tonturas	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequente
	Eczema	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção	Frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Um caso com título elevado do inibidor foi notificado num estudo clínico que avaliou doentes previamente não tratados (ver secção 5.1). Devido aos dados limitados não é providenciada nenhuma incidência de inibidor.

População pediátrica

É expectável que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças sejam as mesmas dos adultos.

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

Não foram notificados sintomas de sobredosagem com IDELVION.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, fator IX da coagulação sanguínea
Código ATC: B02BD04

Mecanismo de ação

O fator IX é uma glicoproteína de cadeia única com uma massa molecular de cerca de 68.000 Dalton. É um fator da coagulação dependente da vitamina K e é sintetizado no fígado. 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 combinação com o fator VIII ativado, ativa o fator X. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte depois o fibrinogénio em fibrina e forma-se o coágulo. A hemofilia B é uma doença hereditária associada aos cromossomas sexuais, que afeta a coagulação do sangue devido à diminuição dos níveis de fator IX e resulta numa hemorragia profusa das articulações, músculos ou órgãos internos, de forma espontânea ou como resultado de um trauma accidental ou cirúrgico. Através de terapêutica de substituição, os níveis plasmáticos de fator IX são aumentados, permitindo deste modo uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção das tendências hemorrágicas.

É de salientar que a THA (taxa de hemorragia anualizada) não é comparável entre os diferentes concentrados de fator e entre diferentes estudos clínicos.

Albutrepenonacog alfa é um fator IX da coagulação recombinante. O prolongamento da semivida do albutrepenonacog alfa e a melhorada exposição sistémica (ver secção 5.2) são obtidos através da fusão com albumina recombinante. A albumina é uma proteína de transporte natural e inerte que existe no plasma e cuja semivida é de aproximadamente 20 dias.

Albutrepenonacog alfa permanece intacto na circulação até o fator IX ser ativado, verificando-se então a clivagem da albumina e a libertação do fator IX ativado (FIXa) quando este é necessário para a coagulação.

Informações gerais sobre eficácia e segurança clínicas

Um estudo 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 quando necessário receberam IDELVION após a ocorrência de episódios hemorrágicos. Os 85 episódios hemorrágicos foram todos tratados com sucesso com 1 ou 2 doses de IDELVION.

A eficácia de IDELVION foi avaliada na parte aberta e não controlada do estudo de fase 2/3, no qual um total de 63 doentes do sexo masculino previamente tratados (DPTs) entre os 12 e os 61 anos de idade receberam IDELVION ou para profilaxia com 7, 10 e/ou 14 dias de intervalo 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 DPTs receberam IDELVION para profilaxia.

Os indivíduos que receberam tratamento profilático começaram com 35-50 UI/kg uma vez por semana. Um subgrupo de doentes mudou para intervalos de tratamento mais prolongados (cada 10

ou 14 dias) com uma dose recomendada de 75 UI/kg e ajustes individuais. 21 DTPs mantiveram a profilaxia com o intervalo prolongado de 14 dias ao longo da duração adicional do tratamento de 98 até 575 (mediana 386) dias. Destes indivíduos, 8 (38%) tiveram pelo menos uma hemorragia durante a profilaxia cada 14 dias, embora não tivessem tido episódios hemorrágicos durante a profilaxia efetuada com a administração 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 num estudo de extensão aberto com uma duração até 5 anos. Neste estudo, um total de 59 DTPs ≥ 12 anos (54 adultos e 5 adolescentes) receberam IDELVION para profilaxia e/ou para o tratamento de episódios hemorrágicos num regime de utilização consoante necessário.

Os doentes que receberam tratamento profilático continuaram ou iniciaram o tratamento com 35-50 UI/kg uma vez por semana. Um subgrupo de doentes mudou para intervalos de tratamento alargados (cada 10, 14 ou 21 dias) com a dose recomendada de 75 UI/kg (10 ou 14 dias) ou 100 UI/kg (21 dias). No final do estudo, 14 DTPs (24%) tinham um intervalo de 7 dias na profilaxia e um total de 11 (19%), 25 (42%) e 9 (15%) DTPs mantinham o intervalo alargado na profilaxia de 10, 14 e 21 dias, respetivamente. Durante o estudo, 2 DTPs (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 doentes embora tal possa estar potencialmente associado a um aumento do risco de hemorragias em comparação com o regime de administração uma vez por semana.

Profilaxia e controlo de hemorragias em DTPs com menos de 12 anos

A eficácia de IDELVION foi avaliada num estudo de fase 3, no qual 27 DTPs, no total, com idade entre 1 e 10 anos (mediana de idades 6,0 anos) sendo que 12 doentes tinham < 6 anos, receberam IDELVION para profilaxia e controlo de episódios hemorrágicos. Todos os 27 indivíduos receberam um tratamento profilático semanal com IDELVION durante o tempo médio no 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 num estudo de extensão aberto com uma duração até 5 anos. Neste estudo, um total de 24 DTPs < 12 anos receberam IDELVION para profilaxia e/ou para o tratamento de episódios hemorrágicos num regime de utilização consoante necessário.

Os doentes que receberam tratamento profilático continuaram com 35-50 UI/kg uma vez por semana. Um subgrupo de doentes mudou para intervalos de tratamento alargados (cada 10 ou 14 dias) com a dose recomendada de 75 UI/kg. No final do estudo, 17 DTPs (71%) tinham um intervalo de 7 dias na profilaxia e um total de 3 (12%) e 4 (17%) DTPs mantinham o intervalo alargado na profilaxia de 10 e 14 dias, respetivamente. Durante o estudo, 4 DTPs (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 em dois estudos principais de Fase 3 e num estudo de extensão prolongado. A análise de eficácia pelo protocolo inclui 30

cirurgias realizadas em 21 doentes 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 doentes receberam entre 0 e 11 perfusões e as doses totais variaram entre 0 e 444 UI/kg.

Doentes não tratados previamente (PUP)

A segurança e a eficácia de IDELVION foram avaliadas num estudo clínico aberto multicêntrico com 12 doentes pediátricos (PUPs) não tratados previamente com hemofilia B ($\leq 2\%$ de atividade endógena do FIX), dos quais 11 estavam na faixa etária de 0 a 1 ano. O número médio de dias de exposição (EDs) foi de 50 (intervalo de 22 a 146 EDs), e 8 PUPs atingiram ≥ 50 EDs durante os períodos de necessidade, profilaxia, cirúrgico e farmacocinético.

Todos os 12 PUPs receberam profilaxia de rotina com 11 a receber o regime de 7 dias. O tempo médio geral de profilaxia foi de 11,5 meses (intervalo: 3,1 a 32,3 meses). Nos 9 PUPs no regime de profilaxia de 7 dias que atingiram > 6 meses de tratamento, a mediana da taxa de hemorragia anualizada (ABR) foi de 1,16 (intervalo de 0 a 3,1). Cinco dos 9 PUPs tiveram um ABR de 0. A dose mensal média foi de 195,9 UI/kg (intervalo de 171,8 a 215,6 UI/kg) para o regime de profilaxia de 7 dias (N = 9).

Cinco indivíduos receberam tratamento sob demanda em períodos variados antes da profilaxia, com o número de DEs variando de 1 a 4.

Dos 37 eventos hemorrágicos observados em 10 PUPs em todos os períodos do estudo, 94% foram controlados com sucesso com 1 ou 2 perfusões.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

População adulta

A farmacocinética (PK) do IDELVION foi avaliada após uma injeção intravenosa de uma dose única de 25, 50 e 75 UI/kg. Os parâmetros PK após uma injeção única de 50 UI/kg de IDELVION (ver tabela abaixo) basearam-se na atividade do fator IX no plasma, medida através de um ensaio de coagulação em passo único. A atividade média do fator IX no dia 7 e no dia 14 era de 13,76% e de 6,10%, respetivamente após uma dose única de 50 UI/kg de IDELVION. A repetição da determinação dos parâmetros PK até 30 semanas demonstrou um perfil farmacocinético estável e a recuperação incremental foi consistente ao longo do tempo.

Foram atingidos níveis mínimos de 5-10% em estudos clínicos para se obter o controlo da hemorragia na profilaxia. As simulações de farmacocinética sugerem que o tempo para atingir uma atividade de FIX no plasma de 5% após uma injeção única de 50 UI/kg de IDELVION é de 12,5 dias para adultos.

Parâmetros farmacocinéticos para indivíduos com hemofilia grave (Mediana (min, máx)) após uma injeção única de IDELVION em adultos

Parâmetros PK	50 UI/kg (N=22)
RI ^a (UI/dl)/(UI/kg)	1,18 (0,86, 1,86)
C _{max} ^a (UI/dl)	62,7 (40,5, 87,0)
AUC _{0-inf} (h*UI/dl)	6638 (2810, 9921)
t _{1/2} de eliminação (h)	95,3 (51,5, 135,7)
CL (ml/h/kg)	0,875 (0,748, 1,294)

a = corrigida para os níveis basais

RI = recuperação incremental; AUC = área sob a curva de atividade de fator IX vs tempo; CL = depuração da creatinina ajustada ao peso corporal; t_{1/2} de eliminação = semivida de eliminação

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos do IDELVION foram avaliados em adolescentes (12 a <18 anos de idade) e bebês e crianças (1 a <12 anos de idade) após a injeção intravenosa de uma dose única de 50 UI/kg. Os parâmetros PK (apresentados abaixo) foram calculados com base no perfil da atividade do fator IX no plasma ao longo do tempo, medida por meio de um ensaio de coagulação em passo único.

Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do IDELVION em crianças (Mediana (min, máx)) após uma injeção única de 50 UI/kg de IDELVION

Parâmetros PK	1 a <6 anos (N=12)	6 a <12 anos (N=15)	12 a <18 anos (N=58)
RI ^a (UI/dl)/(UI/kg)	0,968 (0,660, 1,280)	1,07 (0,70, 1,47)	1,11 (0,84, 1,61)
C _{max} ^a (UI/dl)	48,2 (33,0, 64,0)	50,5 (34,9, 73,6)	55,3 (40,5, 80,3)
AUC _{0-inf} (h*UI/dl)	4301 (2900, 8263)	4718 (3212, 7720)	4804 (2810, 9595)
t _{1/2} de eliminação (h)	86,2 (72,6, 105,8)	89,3 (62,1, 123,0)	88,8 (51,5, 130,0)
CL (ml/h/kg)	1,16 (0,61, 1,72)	1,06 (0,65, 1,56)	1,04 (0,52, 1,67)

a = corrigida para os níveis basais

RI = recuperação incremental; AUC = área sob a curva de atividade de fator IX vs tempo; CL = depuração da creatinina ajustada ao peso corporal; t_{1/2} de eliminação = semivida de eliminação

Foram atingidos níveis mínimos de 5-10% em estudos clínicos para se obter o controlo da hemorragia na profilaxia. As simulações de farmacocinética sugerem que o tempo para atingir uma atividade de FIX no plasma de 5% após uma injeção única de 50 UI/kg de IDELVION é de 7 dias para 1-<6 anos, 9 dias para 6-<12 anos e 11 dias para 12-<18 anos de idade).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Não foram realizadas investigações de carcinogenicidade e toxicologia na reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Citrato de sódio

Polissorbato 80

Manitol

Sacarose

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Solvente:

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

Apenas devem ser utilizados os sistemas de administração fornecidos pois o tratamento pode falhar como consequência da adsorção do fator IX da coagulação humana às superfícies internas de alguns equipamentos de injeção.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a reconstituição foi demonstrada estabilidade química e física na utilização durante 8 horas a 2-25 °C). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser imediatamente utilizado. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

IDELVION 250 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (250 UI) em frasco para injetáveis de 6 ml (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

2,5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromo ou clorobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

IDELVION 500 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (500 UI) em frasco para injetáveis de 6 ml (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

2,5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromo ou clorobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

IDELVION 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (1000 UI) em frasco para injetáveis de 6 ml (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

2,5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromo ou clorobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

IDELVION 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (2000 UI) em frasco para injetáveis de 10 ml (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromo ou clorobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

IDELVION 3500 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (3500 UI) em frasco para injetáveis de 10 ml (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro de tipo I), com tampa (borracha bromo ou clorobutílica), disco (plástico) e cápsula de fecho (alumínio).

Apresentações

Cada embalagem contém:

IDELVION 250 UI pó e solvente para solução injetável:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

IDELVION 500 UI pó e solvente para solução injetável:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

IDELVION 1000 UI pó e solvente para solução injetável:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml

- 1 sistema de venopunção
- 2 toalhetes de álcool
- 1 penso rápido não estéril

IDELVION 2000 UI pó e solvente para solução injetável:

- 1 frasco para injetáveis com o pó
- 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis
- 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20
- Uma caixa no interior contendo:
 - 1 seringa descartável de 10 ml
 - 1 sistema de venopunção
 - 2 toalhetes de álcool
 - 1 penso rápido não estéril

IDELVION 3500 UI pó e solvente para solução injetável:

- 1 frasco para injetáveis com o pó
- 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis
- 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20
- Uma caixa no interior contendo:
 - 1 seringa descartável de 10 ml
 - 1 sistema de venopunção
 - 2 toalhetes de álcool
 - 1 penso rápido não estéril

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

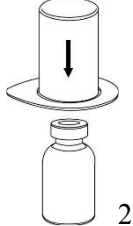
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

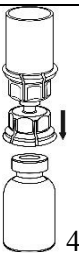
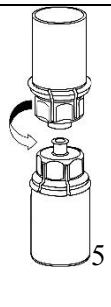
Instruções gerais:

- A solução reconstituída deve ser límpida ou ligeiramente opalescente. O produto reconstituído deve ser visualmente inspecionado para detecção de partículas ou aparecimento de coloração após a filtração/transferência (descritas em seguida) e antes da administração.
- Não utilizar soluções turvas ou com depósitos.
- A reconstituição e a transferência da solução devem ser realizadas em condições assépticas.

Reconstituição

Deixe que o solvente atinja a temperatura ambiente (abaixo de 25°C). Certifique-se que são retiradas as cápsulas de fecho dos frascos de IDELVION e do solvente e que as tampas são tratadas com uma solução antisséptica, permitindo que sequem antes da abertura da embalagem do Mix2vial.

	1. Abra o Mix2Vial descolando e retirando a aba. Não retire o Mix2Vial da embalagem do blister!
	2. Coloque o frasco para injetáveis do solvente sobre uma superfície lisa e limpa e agarre-o com firmeza. Segure no Mix2Vial em conjunto com a embalagem do blister e, empurrando para baixo, insira a extremidade azul através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.

	3. Retire cuidadosamente a embalagem do blister do Mix2Vial segurando na borda e puxando para cima na vertical. Certifique-se que puxa apenas a embalagem do blister e não o sistema Mix2Vial.
	4. Coloque o frasco para injetáveis de IDELVION sobre uma superfície lisa e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e, empurrando para baixo, insira o adaptador transparente através da tampa do frasco para injetáveis de IDELVION. O solvente será automaticamente transferido para o frasco para injetáveis de IDELVION.
	5. Com uma das mãos segure a parte do sistema Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis de IDELVION, com a outra mão segure a parte acoplada ao frasco para injetáveis do solvente e cuidadosamente desenrosque o sistema no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio separando-o em duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul do Mix2Vial acoplado.
	6. Rode suavemente o frasco para injetáveis de IDELVION com o adaptador transparente acoplado até que a substância esteja completamente dissolvida. Não agite.
	7. Insira ar numa seringa estéril vazia. Mantendo o frasco para injetáveis de IDELVION na vertical, virado para cima, adapte a seringa à extremidade <i>Luer Lock</i> do Mix2Vial enroscando no sentido dos ponteiros do relógio. Injete ar no frasco para injetáveis de IDELVION.

Transferência da solução e aplicação

	8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, vire o sistema para baixo e aspire a solução preparada para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.
---	---

	9. Uma vez transferida a solução para a seringa, segure com firmeza no corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente do Mix2Vial da seringa desenroscando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
---	--

Devem tomar-se precauções para assegurar que não há entrada de sangue na seringa que contém o produto pois existe o risco do sangue coagular na seringa e deste modo poderem ser administrados ao doente coágulos de fibrina.

A solução de IDELVION reconstituída não deve ser diluída.

A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intravenosa lenta. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente, até um máximo de 5 ml/min.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemanha

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

EU/1/16/1095/001
EU/1/16/1095/002
EU/1/16/1095/003
EU/1/16/1095/004
EU/1/16/1095/009

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

Data da primeira autorização: 11 Maio 2016
Data da última renovação: 04 Fevereiro 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(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (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).

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM 250 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IDELVION 250 UI
pó e solvente para solução injetável
albutrepenonacog alfa (fator IX da coagulação recombinante)

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

Albutrepenonacog alfa 250 UI (100 UI/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: Citrato de sódio, Polissorbato 80, Manitol, Sacarose, HCl
Solvente: Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com o pó. 250 UI de albutrepenonacog alfa
1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml
1 sistema de venopunção
2 toalhetes de álcool
1 penso rápido não estéril

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C. Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

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**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

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

EU/1/16/1095/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

IDELVION 250 UI

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**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O PÓ 250 UI

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

IDELVION 250 UI
pó para solução injetável
albutrepenonacog alfa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O SOLVENTE 2,5 ml

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

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM 500 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IDELVION 500 UI
pó e solvente para solução injetável
albutrepenonacog alfa (fator IX da coagulação recombinante)

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

Albutrepenonacog alfa 500 UI (200 UI/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: Citrato de sódio, Polissorbato 80, Manitol, Sacarose, HCl
Solvente: Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

pó e solvente para solução injetável
1 frasco para injetáveis com o pó: 500 UI de albutrepenonacog alfa
1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:
1 seringa descartável de 5 ml
1 sistema de venopunção
2 toalhetes de álcool
1 penso rápido não estéril

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C. Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

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**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

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

EU/1/16/1095/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

IDELVION 500 UI

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**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O PÓ 500 UI

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

IDELVION 500 UI
pó para solução injetável
albutrepenonacog alfa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O SOLVENTE 2,5 ml

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

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM 1000 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IDELVION 1000 UI
pó e solvente para solução injetável
albutrepenonacog alfa (fator IX da coagulação recombinante)

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

Albutrepenonacog alfa 1000 UI (400 UI/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: Citrato de sódio, Polissorbato 80, Manitol, Sacarose, HCl
Solvente: Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

pó e solvente para solução injetável
1 frasco para injetáveis com o pó: 1000 UI de albutrepenonacog alfa
1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:
1 seringa descartável de 5 ml
1 sistema de venopunção
2 toalhetes de álcool
1 penso rápido não estéril

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C. Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

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**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

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

EU/1/16/1095/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

IDELVION 1000 UI

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**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O PÓ 1000 UI

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

IDELVION 1000 UI
pó para solução injetável
albutrepenonacog alfa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O SOLVENTE 2,5 ml

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

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM 2000 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IDELVION 2000 UI
pó e solvente para solução injetável
albutrepenonacog alfa (fator IX da coagulação recombinante)

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

Albutrepenonacog alfa 2000 UI (400 UI/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: Citrato de sódio, Polissorbato 80, Manitol, Sacarose, HCl
Solvente: Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

pó e solvente para solução injetável
1 frasco para injetáveis com o pó: 2000 UI de albutrepenonacog alfa
1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:
1 seringa descartável de 10 ml
1 sistema de venopunção
2 toalhetes de álcool
1 penso rápido não estéril

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C. Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

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**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

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

EU/1/16/1095/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

IDELVION 2000 UI

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**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O PÓ 2000 UI

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

IDELVION 2000 UI
pó para solução injetável
albutrepenonacog alfa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O SOLVENTE 5 ml

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

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM 3500 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IDELVION 3500 UI
pó e solvente para solução injetável
albutrepenonacog alfa (fator IX da coagulação recombinante)

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

Albutrepenonacog alfa 3500 UI (700 UI/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: Citrato de sódio, Polissorbato 80, Manitol, Sacarose, HCl
Solvente: Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

pó e solvente para solução injetável
1 frasco para injetáveis com o pó: 3500 UI de albutrepenonacog alfa
1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:
1 seringa descartável de 10 ml
1 sistema de venopunção
2 toalhetes de álcool
1 penso rápido não estéril

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C. Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

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**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

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

EU/1/16/1095/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

IDELVION 3500 UI

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**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O PÓ 3500 UI

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

IDELVION 3500 UI
pó para solução injetável
albutrepenonacog alfa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O SOLVENTE 5 ml

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

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

CARTONAGEM DO SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO (CAIXA NO INTERIOR)

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

Sistema de administração

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

CSL Behring

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IDELVION 250 UI pó e solvente para solução injetável
IDELVION 500 UI pó e solvente para solução injetável
IDELVION 1000 UI pó e solvente para solução injetável
IDELVION 2000 UI pó e solvente para solução injetável
IDELVION 3500 UI pó e solvente para solução injetável

albutrepenonacog alfa (fator IX da coagulação 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 ou profissional de saúde.
- 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 ou profissional de saúde. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é IDELVION e para que é utilizado

O que é IDELVION?

IDELVION é um medicamento para a hemofilia que substitui o fator IX da coagulação (coagulante) que existe naturalmente no sangue. A substância ativa do IDELVION é albutrepenonacog alfa (fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina através de uma proteína de fusão (rIX-FP)) .

O fator IX está envolvido na coagulação do sangue. Os doentes com hemofilia B têm falta deste fator, o que significa que o seu sangue não coagula tão rapidamente como deveria, pelo que existe um aumento da tendência para hemorragias. IDELVION atua substituindo o fator IX em doentes com hemofilia B, de forma a permitir a coagulação do seu sangue.

Para que é utilizado IDELVION?

IDELVION é usado para prevenir ou estancar hemorragias provocadas pela deficiência de fator IX em doentes de todas as faixas etárias com hemofilia B (também chamada deficiência congénita de fator IX ou doença de Christmas).

2. O que precisa de saber antes de utilizar IDELVION

NÃO utilize IDELVION

- Se tem alergia à substância ativa (albutrepenonacog alfa) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem alergia às proteínas de hamster.

Advertências e precauções

É fortemente recomendado que sempre que utilizar IDELVION registre o nome e o número do lote do produto para manter um registo dos produtos e dos lotes dos produtos que utilizou.

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

- É possível que ocorram reações alérgicas (hipersensibilidade). O produto contém vestígios de proteínas de hamster (ver também “Não utilize IDELVION”). **Se ocorrerem sintomas de reações alérgicas, deverá interromper imediatamente a utilização do medicamento e contactar o seu médico ou o centro de tratamento onde está a ser acompanhado. O seu médico deverá informá-lo acerca dos sinais iniciais das reações de hipersensibilidade.** Estes incluem urticária, erupções generalizadas na pele, aperto no peito, respiração ruidosa, pressão arterial baixa (hipotensão) e anafilaxia (uma reação alérgica grave que provoca grave dificuldade em respirar ou tonturas).
- Devido ao risco de reações alérgicas com fator IX, a sua administração inicial de IDELVION deve ser efetuada sob observação médica, num local onde pode ser proporcionado tratamento médico apropriado para reações alérgicas.
- A formação de **inibidores** (anticorpos neutralizantes) é uma complicação conhecida que tem sido notificada durante o tratamento com IDELVION. Os inibidores impedem que o tratamento atue adequadamente. Caso a sua hemorragia não esteja a ser controlada com IDELVION, informe imediatamente o seu médico. Deverá ser regularmente monitorizado relativamente ao desenvolvimento de inibidores.
- Se sofre de uma doença do coração ou do fígado ou se foi recentemente submetido a uma grande cirurgia, por favor informe o seu médico, pois existe um aumento do risco de complicações da coagulação do sangue.
- Se necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC para a injeção de IDELVION), o seu médico deverá ter em consideração o risco de complicações, incluindo infeções locais, bactérias no sangue (bacteremia) e a formação de um coágulo de sangue no vaso sanguíneo (trombose) em que o catéter se encontra inserido.

Outros medicamentos e IDELVION

- Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar 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 utilizar este medicamento.
- IDELVION só deverá ser administrado durante a gravidez e a amamentação se estiver claramente indicado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

IDELVION não afeta a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

IDELVION contém sódio

Este medicamento contém até 8,6 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar IDELVION

O seu tratamento deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de alterações da coagulação sanguínea.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

O seu médico calculará a dose de IDELVION de que necessita. A quantidade de IDELVION que necessita de utilizar e a duração do tratamento, dependem:

- da gravidade da sua doença
- do local e da intensidade da hemorragia
- do seu estado clínico e da sua resposta
- do seu peso corporal

IDELVION é administrado pelo seu médico ou enfermeiro através de uma injeção numa veia (intravenosa, IV) após reconstituição do pó com o solvente fornecido. Você ou outra pessoa poderão também administrar IDELVION através de uma injeção IV mas apenas após receberem a formação adequada.

Se utilizar mais IDELVION do que deveria

Por favor contacte imediatamente o seu médico se injetou mais IDELVION do que o recomendado pelo seu médico.

Se parar de utilizar IDELVION

Não pare de utilizar IDELVION sem consultar o seu médico.

Reconstituição e administração

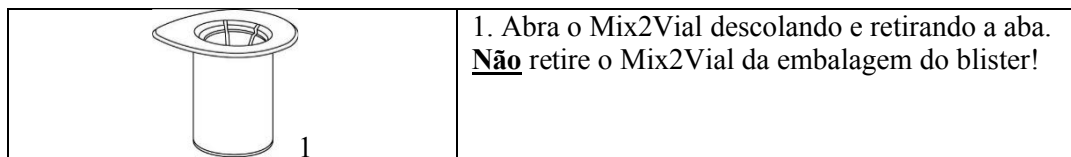
Instruções gerais:

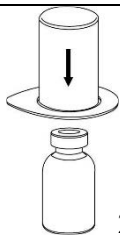
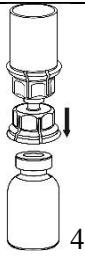
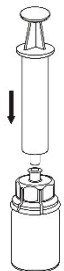
- O pó tem de ser misturado com o solvente (líquido) e retirado do frasco para injetáveis mantendo o medicamento estéril (isento de germes). O seu médico indicar-lhe-á como preparar a solução e retirar corretamente a solução do frasco para injetáveis.
- IDELVION não pode ser misturado com outros medicamentos ou solventes, exceto os mencionados na secção 6.
- A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, amarela ou incolor, ou seja, pode brilhar quando colocada contra a luz mas não deve conter partículas óbvias. Após filtração ou transferência (ver abaixo) a solução deve ser visualmente inspecionada antes sua utilização. Não utilize soluções turvas ou que contenham flocos ou partículas.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais e conforme indicado pelo seu médico.

Reconstituição

Sem abrir os frascos para injetáveis, aqueça o pó do IDELVION e o líquido até atingir a temperatura ambiente ou a temperatura do corpo. Tal pode ser efetuado deixando os frascos para injetáveis à temperatura ambiente durante cerca de uma hora ou segurando-os nas mãos durante alguns minutos. NÃO exponha os frascos para injetáveis diretamente a uma fonte de calor. Os frascos para injetáveis não devem ser aquecidos acima da temperatura do corpo (37°C).

Retire cuidadosamente as cápsulas de fecho de proteção dos frascos para injetáveis e limpe as tampas de borracha com um toalhete de álcool. Deixe secar os frascos para injetáveis antes de abrir a embalagem do Mix2Vial (que contém o dispositivo de transferência com filtro) e depois siga as instruções apresentadas em seguida.



 2	2. Coloque o frasco para injetáveis do solvente sobre uma superfície lisa e limpa e agarre-o com firmeza. Segure no Mix2Vial em conjunto com a embalagem do blister e, empurrando para baixo, insira a extremidade azul através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.
 3	3. Retire cuidadosamente a embalagem do blister do Mix2Vial segurando na borda e puxando para cima na vertical. Certifique-se que puxa apenas a embalagem do blister e não o sistema Mix2Vial.
 4	4. Coloque o frasco para injetáveis de IDELVION sobre uma superfície lisa e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e, empurrando para baixo, insira o adaptador transparente através da tampa do frasco para injetáveis de IDELVION. O solvente será automaticamente transferido para o frasco para injetáveis de IDELVION.
 5	5. Com uma das mãos segure a parte do sistema Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis de IDELVION, com a outra mão segure a parte acoplada ao frasco para injetáveis do solvente e cuidadosamente desenrosque o sistema no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio separando-o em duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul do Mix2Vial acoplado.
 6	6. Rode suavemente o frasco para injetáveis de IDELVION com o adaptador transparente acoplado até que a substância esteja completamente dissolvida. Não agite.
 7	7. Insira ar numa seringa estéril vazia. Mantendo o frasco para injetáveis de IDELVION na vertical, virado para cima, adapte a seringa à extremidade <i>Luer Lock</i> do Mix2Vial enroscando no sentido dos ponteiros do relógio. Injete ar no frasco para injetáveis de IDELVION.

Transferência da solução e administração

	8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, vire o sistema para baixo e aspire a solução preparada para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.
	9. Uma vez transferida a solução para a seringa, segure com firmeza no corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente do Mix2Vial da seringa desenroscando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.

Utilize o sistema de venopunção fornecido com o produto, insira a agulha numa veia. Deixe que o fluxo de sangue retorne para o final do tubo. Adapte a seringa na extremidade com rosca do sistema de venopunção. **Injete lentamente (conforme seja confortável para si, até um máximo de 5 ml/min) a solução reconstituída na veia**, seguindo as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico. Tome cuidado para não deixar entrar sangue na seringa que contém o produto

Esteja atento para detetar quaisquer efeitos indesejáveis que possam surgir imediatamente. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis que possam estar relacionados com a administração de IDELVION, deve parar imediatamente a injeção (ver também as secções 2 e 4).

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.

Por favor contacte o seu médico imediatamente:

- **se sentir sintomas de reações alérgicas (ver abaixo)**
- **se sentir que o medicamento deixou de atuar adequadamente**

Os seguintes efeitos indesejáveis têm sido observados com medicamentos de fator IX:

- É possível que ocorram reações de hipersensibilidade de tipo alérgico (frequentemente) que podem incluir os seguintes sintomas: urticária, erupções na pele (urticária generalizada), aperto no peito, respiração ruidosa, pressão arterial baixa (hipotensão) e anafilaxia (uma reação grave que provoca grave dificuldade em respirar ou tonturas). Se tal acontecer, deverá deixar de utilizar imediatamente o medicamento e contactar o seu médico.
- Inibidores: o medicamento deixa de atuar adequadamente (hemorragia contínua). Poderá desenvolver um inibidor (anticorpo neutralizante) do fator IX (frequência desconhecida) e neste caso o fator IX deixará de atuar adequadamente. Se tal acontecer, deverá deixar de utilizar imediatamente o medicamento e contactar o seu médico.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram **frequentemente** observados com IDELVION (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dores de cabeça

- Reações no local da injeção
- Tonturas
- Rash cutâneo (erupções na pele)

Os seguintes efeitos indesejáveis ocorreram **pouco frequentemente** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Eczema

- **Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes**

Espera-se que os efeitos indesejáveis em crianças sejam os mesmos que nos adultos.

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 IDELVION

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior.
- Não conservar acima de 25 °C.
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.
- O produto reconstituído deve, de preferência, ser imediatamente utilizado.
- Se o produto reconstituído não for imediatamente utilizado, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IDELVION

A substância ativa é:

250 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 100 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

500 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 200 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

1000 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 400 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

2000 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 400 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

3500 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 700 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

Os outros componentes são:

Citrato de sódio, polissorbato 80, manitol, sacarose e ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Ver último parágrafo da secção 2.

Solvente: Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de IDELVION e conteúdo da embalagem

IDELVION apresenta-se sob a forma de um pó amarelo pálido ou branco e é fornecido com água para preparações injetáveis como solvente.

A solução reconstituída deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, amarela ou incolor, ou seja, pode brilhar quando colocada contra a luz mas não deve conter partículas óbvias.

Apresentações

Uma embalagem com 250, 500 ou 1000 UI contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhotes de álcool

1 penso rápido não estéril

Uma embalagem com 2000 UI ou 3500 UI contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 10 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhotes de álcool

1 penso rápido não estéril

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

35041 Marburg

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД

Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland

Lietuva

CentralPharma Communications UAB

Tel: +370 5 243 0444

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel.: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring S.A.
Tél: + 33 -(0)-1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska

CSL Behring Sp.z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum Healthcare srl
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

NEOX s.r.o.-podružnica v Sloveniji
Tel: + 386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

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 administradas de fator IX é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão relacionadas com o atual padrão da OMS para produtos de fator IX. A atividade do fator IX no plasma é expressa ou em percentagem (relativa ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (relativa a um Padrão Internacional para o fator IX no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator IX é equivalente à quantidade de fator IX existente em 1 ml de plasma humano normal.

Tratamento consoante necessário

O cálculo da dose necessária de fator IX baseia-se na observação empírica de que 1 UI de fator IX por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator IX no plasma em média 1,3 UI/dl (1,3% da atividade normal) em doentes ≥ 12 anos de idade e 1,0 UI/dl (1,0% da atividade normal) em doentes < 12 anos de idade. A dose necessária é determinada através das seguintes fórmulas:

Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento de fator IX pretendido (% do normal ou UI/dl) x {recíproco da recuperação observada (UI/kg por UI/dl)}

Aumento de fator IX esperado (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 devem ser sempre orientadas em função da eficácia clínica em cada caso individual.

Doentes < 12 anos de idade

Para um aumento da recuperação de 1 UI/dl por 1 UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento de fator IX pretendido (UI/dl) x 1 dl/kg

Exemplo

1. Pretende-se um nível máximo de 50 % do normal num doente com 20 kg que tem hemofilia B grave. A dose apropriada seria $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UIs}$.
2. Uma dose de 1000 UIs de IDELVION, administrada a um doente com 25 kg, será de esperar que resulte num aumento máximo de fator IX após a injeção de $1000 \text{ UIs} / 25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % do normal).

Doentes ≥ 12 anos de idade

Para um aumento da recuperação de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento de fator IX pretendido (UI/dl) x 0,77 dl/kg

Exemplo

3. Pretende-se um nível máximo de 50 % do normal num doente com 80 kg que tem 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. Uma dose de 2000 UIs de IDELVION, administrada a um doente com 80 kg, será de esperar que resulte num aumento máximo de fator IX após a injeção 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).

Em caso de ocorrência dos seguintes episódios hemorrágicos, a atividade de fator IX não deve diminuir para valores inferiores aos níveis de atividade plasmática (em % do normal ou em UI/dl) no período correspondente. O quadro seguinte pode ser usado como orientação da posologia em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia:

Grau de hemorragia / Tipo de intervenção cirúrgica	Nível de Fator IX pretendido (%) (UI/dl)	Frequência de administração (horas) / Duração da terapêutica (dias)
<u>Hemorragia</u> Hemartrose ligeira ou moderada, hemorragia muscular (exceto no psoas ilíaco) ou hemorragia oral	30 - 60	Uma dose única deverá ser suficiente para a maioria das hemorragias. Dose de manutenção após 24 – 72 horas se houver evidência de hemorragia.
<u>Hemorragia grave</u> Hemorragia com risco de vida, hemorragia em músculos profundos incluindo o psoas ilíaco	60 - 100	Repetir cada 24 – 72 horas na primeira semana e depois dose de manutenção semanal até que a hemorragia estanque e seja obtida a cicatrização.
<u>Pequena cirurgia</u> Incluindo uma extração dentária não complicada	50 – 80 (pré e pós- operatório)	Uma dose única poderá ser suficiente para a maioria das pequenas cirurgias. Se necessário pode administrar-se uma dose de manutenção após 24 – 72 horas até que a hemorragia estanque e seja obtida a cicatrização.
<u>Grande cirurgia</u>	60 - 100 (pré e pós-operatório)	Repetir cada 24 – 72 horas na primeira semana e depois dose de manutenção 1 – 2 vezes por semana até que a hemorragia estanque e seja obtida a cicatrização.

Profilaxia

Na profilaxia a longo prazo das hemorragias em doentes com hemofilia B grave, as doses habituais são 35 a 50 UI/kg uma vez por semana.

Alguns doentes que estão bem controlados num regime de uma vez por semana, podem ser tratados com uma dose até 75 UI/kg com intervalos de 10 ou 14 dias. Para doentes >18 anos, pode ser considerado um alargamento adicional do intervalo entre os tratamentos.

Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos entre as doses mais curtos ou doses mais elevadas.

Após um episódio hemorrágico durante a profilaxia, os doentes devem manter o seu regime profilático tanto quanto possível, através da administração de 2 doses de IDELVION com, pelo menos, 24 horas de intervalo ou com um intervalo mais prolongado se adequado para o doente.

População pediátrica

Na profilaxia a longo prazo, o regime posológico recomendado é 35 a 50 UI/kg uma vez por semana. Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, as recomendações para as doses são idênticas às dos adultos (ver acima).

Advertências e precauções especiais de utilização

Inibidores

Após tratamento repetido com produtos de fator IX da coagulação humana, os doentes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores), os quais deverão ser quantificados em Unidades Bethesda (UB) utilizando ensaios biológicos apropriados.

Têm sido referidos casos na literatura que mostram uma correlação entre a ocorrência de inibidor do fator IX e reações alérgicas. Deste modo, os doentes que apresentarem reações alérgicas devem ser avaliados relativamente à presença de um inibidor. Deve salientar-se que os doentes com inibidores do fator IX podem ter um risco aumentado de anafilaxia numa exposição subsequente ao fator IX.

Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação apropriada dos níveis de fator IX para aferir a dose a ser administrada e a frequência de repetição das perfusões. A resposta de cada doente ao fator IX pode variar, demonstrando diferentes tempos de semivida e recuperação. A dose com base no peso do doente pode necessitar de ajustes no caso de doentes com peso baixo ou com excesso de peso. No caso particular de grandes cirurgias, é indispensável uma monitorização precisa da terapêutica de substituição, através da análise dos parâmetros da coagulação (atividade do fator IX no plasma).

Quando se utiliza um ensaio de coagulação *in vitro* de passo único baseado no tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) para determinação da atividade do fator IX nas amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator IX no plasma podem ser significativamente afetados, tanto pelo tipo de reagente de aPTT, como pelo padrão de referência utilizado no ensaio. A determinação com um ensaio de coagulação de passo único usando um reagente de aPTT à base de caulino ou um reagente de aPTT à base de Actina FS resultará muito provavelmente num nível de atividade subestimado. Tal é particularmente importante aquando da mudança de laboratório e/ou de reagentes utilizados no ensaio.