



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-104109492-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-104109492-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A., solicita la autorización de nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada IDELVION/ Albutrepenonacog Alfa, forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución para inyectables, autorizado por el certificado N° 59.085.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2020-28241334-APN-DERM#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízanse a la firma CSL BEHRING S.A., los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada IDELVION/ Albutrepenonacog Alfa, forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución para

inyectables, autorizado por el certificado N° 59.085.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2020-28578701-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2019-104109492-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.05.20 19:20:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.05.20 19:21:27 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Idelvion®
Albutrepenonacog alfa
CSL Behring

Polvo y solvente para solución para inyectables.
Polvo amarillo pálido a blanco y solvente transparente, incoloro para solución para inyectables

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición

Un vial de Idelvion contiene nominalmente 250/500/1000/2000 UI de sustancia activa, proteína de fusión recombinante que une el factor de coagulación IX con albumina (rIX-FP), Albutrepenonacog alfa.

Ingredientes	Composición de Idelvion luego de ser reconstituido			
	Vial 250UI	Vial 500UI	Vial 1000UI	Vial 2000UI
rIX-FP (Albutrepenonacog alfa)	100 UI/ml	200UI/ml	400UI/ml	400UI/ml

Excipientes:
Citrato trisódico dihidrato, Polisorbato 80, Manitol, Sacarosa, HCL (en pequeñas cantidades para ajustar el pH), Agua para inyectables.

La potencia (Unidades Internacionales [UI]) se determina utilizando un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) calibrado contra el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el concentrado del factor IX.

Excipiente con efecto conocido:
Sodio aproximadamente 75 mmol/L (1.7243 g/L)

Acción Terapéutica

Antihemorrágico

Código ATC: B02BD04

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: Factor IX de coagulación sanguínea.

Indicaciones

Profilaxis y tratamiento del sangrado en todos los pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) incluyendo control y prevención del sangrado y escenarios quirúrgicos.

Descripción

Albutrepenonacog alfa es una proteína purificada producida por tecnología de ADN recombinante, generada por la fusión genética de albumina recombinante al factor IX de coagulación recombinante. La fusión genética del cADN de la albumina humana al cADN del factor IX de coagulación humana permite que la proteína sea producida como una única proteína recombinante y asegura la homogeneidad del producto al evitar la conjugación química. La porción recombinante del factor IX es idéntica a la forma alélica Thr 148 del factor IX derivado del plasma. El enlazador escindible entre el factor IX recombinante y las moléculas de albumina es derivado de la "activación de péptidos" endógena en el factor IX nativo.

Características farmacológicas –Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Idelvion es una proteína de fusión recombinante que une el factor de coagulación IX recombinante con albumina que reemplaza efectivamente el factor IX de coagulación ausente necesario para la hemostasia y provee regímenes de dosis más largos. La prolongación de la vida media de Idelvion y la exposición sistémica incrementada se alcanza por la fusión con la albumina recombinante, la cual tiene una larga vida media intrínseca. La albumina es una proteína portadora inerte, natural en el plasma con una vida media larga de aproximadamente 20 días que no está involucrada en la defensa inmune o en la respuesta inmune. La fusión genética del factor IX recombinante de coagulación con la albumina extiende la vida media del factor IX (Ver *Propiedades Farmacocinéticas*). Idelvion permanece intacto en la circulación hasta que se activa el factor IX, después de lo cual se escinde la albumina, liberando el factor IX activado (FIXa) cuando se requiere para la coagulación.

Efectos farmacodinámicos

La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea vinculado al género debido a una disminución de los niveles del factor IX y resulta en sangrado abundante en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante el tratamiento de reemplazo se incrementan los niveles plasmáticos del factor IX, de este modo permite una corrección temporal de la deficiencia del factor y corrección de las tendencias de sangrado.

El factor IX se activa mediante el complejo factor VII/factor tisular en la vía extrínseca así como el factor XIa en la vía de coagulación intrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa el factor X. Esto resulta finalmente en la conversión de protrombina a trombina. La trombina entonces convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La actividad del factor IX está ausente o está reducida severamente en pacientes con hemofilia B y se puede requerir terapia de sustitución.

Propiedades Farmacocinéticas

Población de adultos

Se evaluó la farmacocinética (FC) de Idelvion después de una inyección intravenosa de una sola dosis de 25, 50 y 75 UI/kg. Los parámetros farmacocinéticos (véase la tabla a continuación) se basaron en la actividad plasmática del factor IX medida por el ensayo de coagulación de una sola etapa. Las muestras de sangre para los análisis de FC se recolectaron antes de la dosificación y hasta 336 horas (14 días) después de la dosificación. Los datos FC demuestran que Idelvion tiene un perfil FC mejorado, incluyendo la vida media circulante incrementada.

Parámetros Farmacocinéticos (Media Aritmética, CV%) después de una inyección única de 50 UI/kg de Idelvion

Parámetros FC	IDELVION (50 (UI/kg)) (N=47)
RI (UI/dL)(UI/kg)	1.30 (23.8)
C _{max} (UI/dL)	66.6 (26.7)
AUC _{0-inf} (h*UI/dL)	7482 (28.4)
t _{1/2} (h)	104.2 (25.4)
MRT (h)	142.8 (22.7)
CL (mL/h/kg)	0.731 (26.8)
V _{ss} (dL/kg)	1.020 (27.9)
Tiempo para 1% de actividad del factor IX (d) ^a	23.0
Tiempo para 3% de actividad del factor IX (d) ^a	16.0

^a = tiempo estimado para la mediana de la actividad del factor IX por encima del % previamente especificado.

RI= recuperación incremental, AUC= área bajo la curva actividad-tiempo del factor IX, CL = depuración ajustada por peso corporal; V_{ss} = volumen de distribución ajustado por peso corporal en el estado de equilibrio; t_{1/2}

= vida media; MRT = tiempo medio de residencia; tiempo para el 1% de actividad del factor IX = tiempo estimado en días después de la dosis cuando la actividad del factor IX ha disminuido aproximadamente a 1 UI/dL por encima del valor basal

Los datos de FC demuestran que Idelvion tiene una vida media circulante prolongada, área bajo la curva tiempo-actividad del factor IX incrementada, depuración más baja y una recuperación incremental incrementada. En los estudios cruciales, la media (CV%) de la recuperación incremental de Idelvion fue de 1.30 (23.8%) la cual es más alta que la alcanzada de 1.00 (25.7%) con el producto previo de factor IX (pdFIX o rFIX). Por lo tanto, una UI/Kg de Idelvion provee un incremento medio de 1.30 UI/dL en los niveles circulantes del factor IX.

La valoración repetida de FC por hasta 30 semanas demostró un perfil farmacocinético estable y una recuperación incremental consistente a lo largo del tiempo.

La FC después de una dosis única de 75 UI/kg de Idelvion se derivó de 8 sujetos evaluables. La media de la actividad del factor IX en el día 14 fue de 6.65%. El tiempo estimado para el 1% de la actividad del factor IX es de aproximadamente 28 días después de una dosis única de 75 UI/kg de Idelvion en base en las simulaciones de modelado de la población de FC.

La FC después de una dosis única de 25 UI/kg de Idelvion se derivó de 7 sujetos evaluables. La media de la actividad del factor IX en el día 14 fue de 2.97%. El tiempo estimado para el 1% de la actividad del factor IX es de aproximadamente 16.5 días después de una dosis única de 25 UI/kg de Idelvion en base en las simulaciones de modelado de la población de FC.

Población pediátrica

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos (FC) de Idelvion en 5 adolescentes (12 a <18 años de edad) y 27 niños (1 a <12 años de edad) en estudios multicéntricos, abiertos después de una inyección intravenosa de una dosis única de 50 UI/kg. Las muestras para FC se recolectaron antes de la dosificación y en múltiples tiempos hasta 336 horas (14 días) después de la dosificación. Los parámetros FC (presentados a continuación) se estimaron en base en el perfil de actividad plasmática del factor IX a lo largo del tiempo.

La siguiente tabla resume los parámetros FC calculados a partir de los datos pediátricos de 32 sujetos de 1 a <18 años de edad. Comparado con los adultos, la recuperación incremental parece ser ligeramente más baja y la depuración ajustada al peso corporal parece ser más alta en niños.

Comparación de Parámetros Farmacocinéticos de Idelvion por Categoría de Edad (Media Aritmética, CV%) Después de una Inyección Única de 50 UI/kg de Idelvion

Parámetros FC	1 a <6 años (N=12)	6 a <12 años (N=15)	12 a <18 años (N=8)
RI (UI/dL)(UI/kg)	0.951 (21.5)	1.06 (22.6)	1.11 (27.7)
C _{max} (UI/dL)	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)	55.3 (28.1)
AUC _{0-inf} (h*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 ^a (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 = tiempo estimado para la mediana de la actividad del factor IX por encima del % previamente especificado

RI= recuperación incremental, AUC= área bajo la curva actividad-tiempo del factor IX, CL = depuración ajustada por peso corporal; V_{ss} = volumen de distribución ajustado por peso corporal en el estado de equilibrio; t_{1/2} = vida media; MRT = tiempo medio de residencia

Seguridad Preclínica

Los datos preclínicos revelaron que no hay riesgos especiales para humanos en base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis única y repetida, genotoxicidad, trombogenicidad y tolerabilidad local.

No se han realizado investigaciones sobre carcinogenicidad o toxicología reproductiva.

Posología y forma de administración

El tratamiento inicial de Idelvion debe estar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de hemofilia B.

La decisión para un paciente individual en el uso de tratamiento casero del sangrado y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B la debe tomar el médico tratante, que debe asegurar que se provea la capacitación adecuada y se revise el uso periódicamente.

Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del factor IX, la ubicación y grado de sangrado y la condición clínica y respuesta del paciente.

El número de unidades de factor IX administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar vigente de la OMS para los productos del factor IX. Una Unidad Internacional (UI) o actividad del factor IX es equivalente a la cantidad del factor IX en un mL de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa ya sea como porcentaje (respecto al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con respecto al Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida del factor IX se basa en los hallazgos empíricos que de 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal se espera que incremente los niveles circulantes de factor IX en un promedio de 1.3 UI/dL (1.3% del normal) en pacientes \geq 12 años de edad y en 1.0 UI/dL (1.0 % del normal) en pacientes $<$ 12 años de edad. La dosis requerida se determina al utilizar la siguiente fórmula.

Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado del factor IX (% del normal o UI/dL) x (recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL))

El incremento esperado del factor IX (UI/dL o % del normal) = Dosis (UI) x recuperación (UI/dL por UI/kg)/peso corporal (kg)

La cantidad a ser administrada y la frecuencia de administración debe siempre estar orientada a la efectividad clínica en el caso individual.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada tomar en consideración la vida media extendida del producto.

Pacientes < 12 años de Edad

Para una recuperación incremental de 1 UI/dL por 1 UI/kg, la dosis se calcula como sigue:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado del factor IX (UI/dL) x 1 dL/kg

Ejemplo

1. Se requiere un nivel máximo del 50% del nivel normal en un paciente de 20 Kg con hemofilia B severa. La dosis apropiada será $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dL} \times 1 \text{ dL/kg} = 1000 \text{ UI}$
2. Una dosis de 1000 UI de Idelvion, administrada a un paciente de 25 kg, se espera que resulte en un incremento máximo del factor IX posterior a la inyección de $1000 \text{ UI}/25 \text{ kg} \times 1.0 \text{ (UI/dL por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dL}$ (40% del normal).

Pacientes ≥ 12 años de Edad

Para una recuperación incremental de 1.3 UI/dL por 1 UI/kg, la dosis se calcula como sigue:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado del factor IX (UI/dL) x 0.77 dL/kg

Ejemplo

3. Se requiere un nivel máximo del 50% del nivel normal en un paciente de 80 Kg con hemofilia B severa. La dosis apropiada será $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dL} \times 0.77 \text{ dL/kg} = 3080 \text{ UI}$
4. Una dosis de 2000 UI de Idelvion, administrada a un paciente de 80 kg, se espera que resulte en un incremento máximo del factor IX posterior a la inyección de $2000 \text{ UI} \times 1.3 \text{ (UI/dL por UI/kg)} / 80 \text{ kg} = 32.5 \text{ UI/dL}$ (32.5% del normal).

La siguiente tabla puede utilizarse para guiar la dosificación para control y prevención de los episodios de sangrado y en cirugía:

Grado de Hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido del Factor IX (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas)/Duración del tratamiento (días)
<u>Hemorragia</u> Hemartrosis menores o moderadas, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral	30 – 60	Una dosis única debe de ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48-72 horas si hay evidencia adicional de sangrado
<u>Mayor</u> Hemorragias que amenazan la vida, sangrado muscular intenso, incluyendo ilipsoas	60 – 100	Repetir cada 48-72 horas por la primera semana y después la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la curación
<u>Cirugía Menor</u> Incluyendo extracción de dientes sin complicaciones	50 – 80 (nivel inicial)	Una dosis única debe de ser suficiente para la mayoría de los sangrados. Si es necesario se puede proveer dosis de mantenimiento luego de 48-72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la curación.
<u>Cirugía Mayor</u>	60 – 100 (nivel inicial)	Repetir cada 48-72 horas por la primera semana y después la dosis de mantenimiento 1-

		2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la curación.
--	--	---

Profilaxis

Para la profilaxis de rutina para prevenir el sangrado en pacientes con hemofilia B, los regímenes recomendados son ya sea de 25 a 40 UI/kg, una vez a la semana o 50-75 UI/kg cada 14 días. Ajustar el régimen de dosificación en base en la condición clínica y respuesta individual del paciente.

Pacientes no tratados previamente

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Idelvion en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

Los datos actualmente disponibles se describen en *Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas-*

Para la profilaxis de rutina el régimen de dosificación recomendado para pacientes pediátricos es el mismo que para adultos (véanse *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

El régimen de dosificación debe ajustarse en base a la condición clínica y respuesta de cada paciente individual.

Personas de edad avanzada

No se ha determinado la posología ni método de administración en personas de edad avanzada (>65 años) en estudios clínicos.

Monitoreo de inhibidores

Los pacientes deben de ser monitoreados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. (Véanse *Precauciones y advertencias*).

Forma de administración

Uso intravenoso

La preparación reconstituida debe de inyectarse lentamente vía intravenosa a una tasa confortable para el paciente.

Se debe de observar al paciente para cualquier reacción inmediata. Si ocurre cualquier reacción que pueda estar relacionada a la administración de Idelvion, se debe disminuir la tasa de inyección o se debe detener la aplicación, según se requiera por la condición clínica del paciente. (Ver también *Precauciones y advertencias*).

Instrucciones generales

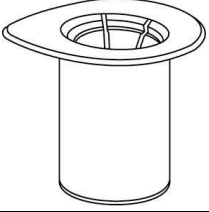
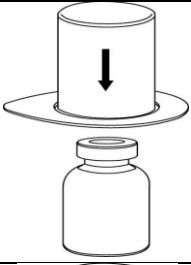
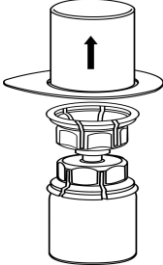
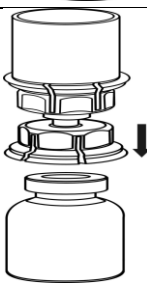
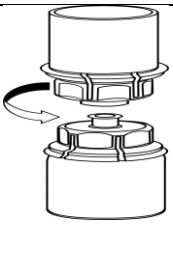
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de color amarillo a incoloro. Después de filtrar / extraer (véase a continuación) el producto reconstituido debe ser


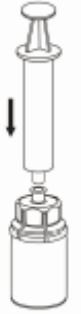
inspeccionado visualmente para ausencia de partículas y decoloración antes de su administración.

- No utilice soluciones turbias o que presenten sedimentos.
- La reconstitución y la extracción deben llevarse a cabo en condiciones asépticas.

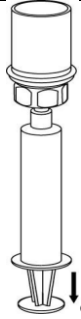

Reconstitución

Llevar el solvente a temperatura ambiente. Asegurar que las tapas de los viales del producto y el solvente se retiran y los tapones se tratan con una solución antiséptica y dejar secar antes de la apertura del paquete Mix2Vial.

	<p>1. Abra el paquete Mix2Vial quitando la tapa. No retire el Mix2Vial del blíster!</p>
	<p>2. Coloque el vial de solvente en una superficie plana, limpia y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con el blíster y empuje la punta del extremo del adaptador azul en línea recta hacia abajo a través del tapón del vial de solvente</p>
	<p>3. Retire con cuidado el blíster del conjunto Mix2Vial sujetandolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solo retira el embalaje del blíster y no el equipo Mix2Vial.</p>
	<p>4. Coloque el vial del producto en una superficie plana y firme. Invertir el vial de solvente con el Mix2Vial adjunto y empuje la punta del extremo del adaptador transparente hacia abajo a través del tapón del vial del producto. El solvente fluirá automáticamente al vial del producto.</p>
	<p>5. Con una mano, sujete el lado del producto del equipo Mix2Vial y con la otra mano tome el lado del solvente y desenrosque en el sentido contrario a la agujas del reloj el conjunto con cuidado en dos piezas. Desechar el vial de solvente con el adaptador azul adjunto del Mix2Vial.</p>

 <p>6</p>	<p>6. Girar suavemente el vial con el adaptador transparente adjunto hasta que la sustancia se haya disuelto completamente. No agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Introducir aire en una jeringa vacía, estéril. Mientras el vial de producto está en posición vertical, conecte la jeringa a la conexión Luer Lock del Mix2Vial enroscando en sentido de las agujas del reloj. Inyectar aire en el frasco del producto.</p>

Extracción y aplicación

 <p>8</p>	<p>8. Mientras se mantiene presionado el émbolo de la jeringa, girar el sistema boca abajo y extraer la solución en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, mantenga firmemente el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo de la jeringa mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario a las agujas del reloj.</p>

Para la inyección de Idelvion, se recomienda utilizar los conjuntos de administración proporcionados ya que puede ocurrir el fracaso del tratamiento como una consecuencia de adsorción del factor IX a la superficie interna de algunos equipos de inyección.

Se debe de tener cuidado que no entre sangre en la jeringa llenada con producto, ya que hay un riesgo que la sangre coagule en la jeringa y los coágulos de fibrina pudieran por lo tanto administrarse al paciente.

La solución de Idelvion no debe ser diluida.

La solución reconstituida debe de administrarse mediante la inyección lenta intravenosa. La velocidad de administración debe determinarse por el nivel de comodidad del paciente.

Se debe desechar cualquier producto farmacéutico no utilizado o material de desecho de acuerdo con los requerimientos locales.

Contraindicaciones

Idelvion está contraindicado en pacientes que se sabe que tienen hipersensibilidad a Idelvion, cualquiera de sus componentes, excipientes o proteína de hámster . (*Ver composición*)

Precauciones y advertencias

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene trazas de proteínas de hámster. Si ocurren síntomas de hipersensibilidad, discontinuar el uso del producto farmacéutico inmediatamente e iniciar el tratamiento apropiado. Los pacientes deben ser informados de los signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconsejar a los pacientes para discontinuar el uso de Idelvion y contactar a su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se sugiere que las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo al criterio del médico tratante, se desempeñen bajo la observación médica donde se pueda proporcionar atención médica apropiada ante reacciones alérgicas.

Inhibidores

Se ha reportado la formación de un inhibidor al factor IX durante el tratamiento de reemplazo con Idelvion en el tratamiento de hemofilia B. Los pacientes deben de ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben de ser cuantificados en Unidades de Bethesda utilizando pruebas biológicas apropiadas.

Realizar un ensayo que mida la concentración del inhibidor del factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados del factor IX o si no se controla el sangrado con la dosis apropiada. Se recomienda contactar un centro especializado de tratamiento de hemofilia en caso de que no se pueda controlar el sangrado o se sospeche del desarrollo del inhibidor.

Ha habido reportes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe tener en cuenta que es posible que los pacientes con inhibidores del factor IX presenten un mayor riesgo de anafilaxia con la posterior exposición al factor IX.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los signos tempranos de coagulopatía trombótica por consumo debe iniciarse con las pruebas biológicas apropiadas cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el postoperatorio, a recién nacidos, o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o DIC. En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con Idelvion debe ser evaluado contra el riesgo de estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC incluye infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.

Inducción de tolerancia inmune

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de IDELVION para la inducción de la tolerancia inmunológica.

Pruebas de Laboratorio para el Monitoreo

Para confirmar que se han alcanzado y mantenido niveles adecuados del factor IX, se debe de monitorear la actividad plasmática del factor IX mediante un ensayo de coagulación de una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de TTPA utilizado. La medición con un ensayo de coagulación de una etapa utilizando un reactivo de TTPA basado en caolín o reactivo de TTPA basado en actina FS puede resultar en una subestimación del nivel de actividad.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones listadas aplican tanto a adultos como a niños

Registro de uso

Se recomienda enfáticamente que cada vez que se administre Idelvion a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto farmacéutico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Idelvion. En base a la rara ocurrencia de hemofilia B en mujeres, la experiencia con respecto al uso de Idelvion durante el embarazo y lactancia no está disponible.

Por lo tanto, Idelvion solo se debe utilizar durante el embarazo y lactancia únicamente si está claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

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

Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

No se han reportado interacciones de Idelvion con otros productos farmacéuticos.

Incompatibilidades

En la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto farmacéutico no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos, diluyentes o solventes excepto con aquellos mencionados en *Composición*.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha observado raramente hipersensibilidad o reacciones alérgicas (las cuales pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) con el uso de los productos del factor IX. En raros casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia y han ocurrido en asociación temporal con el desarrollo de los inhibidores del factor IX. No se han observado reacciones anafilácticas en estudios clínicos con 107 pacientes para Idelvion.

Se ha reportado síndrome nefrótico después del intento de inducción de la tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y un historial de reacciones alérgicas.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si tales inhibidores se desarrollan, la condición se manifestará por si sola como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar un centro especializado de tratamiento de hemofilia. No se han observado inhibidores en estudios clínicos con 107 pacientes tratados previamente con Idelvion. Se informó el desarrollo del inhibidor en un estudio clínico en curso con pacientes no tratados previamente. El desarrollo de inhibidor ha sido observado en la experiencia posterior a la comercialización con IDELVION.

Se ha observado muy raramente el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster con el uso de productos del factor IX obtenidos de células CHO. No se han detectado tales anticuerpos en los estudios clínicos con 107 pacientes con Idelvion.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración del factor IX con un mayor riesgo en preparaciones de baja pureza. El uso de productos del factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar.

El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

No se han reportado eventos trombóticos durante los estudios clínicos con 107 pacientes para Idelvion.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas de MedDRA (SCO y Nivel de Terminología Preferido).

Durante los estudios clínicos abiertos, no controlados, completados con Idelvion realizados en 107 pacientes previamente tratados, se reportaron 579 eventos adversos en 94/107 (87.9%)

sujetos quienes recibieron un total de 6480 inyecciones. De estos 579 eventos, 15 se reportaron como relacionados en 8/107 (7.5%) sujetos.

La frecuencia de reacciones adversas se basa en el porcentaje de eventos relacionados con los estudios clínicos de rIX-FP. Se estima en una base por paciente y por inyección y se categoriza como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10,000$) y desconocidos (no pueden ser estimados a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos y sistemas (MedDRA).

Clasificación Standard por Órganos y Sistema MedDRA	Termino Preferido de MedDRA	Frecuencia por Paciente	Frecuencia por inyección
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente	Raro
	Mareo	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Poco frecuente	Raro
	Eczema	Poco frecuente	Raro
Investigaciones	Anticuerpo Anti factor IX positivo	Desconocido	Desconocido

Población pediátrica

La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas en niños son similares que en adultos.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante el reporte de reacciones adversas después de la autorización del producto farmacéutico. Permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto farmacéutico. Se les pide a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Idelvion al Área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosis

No se han reportado síntomas de sobredosis con Idelvion.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 011-4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 011-4654-6648; 011-4658-7777.

Condiciones de almacenamiento

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso después de la reconstitución por 8 horas a temperatura ambiente (debajo de 25°C)

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe de utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones antes del uso no deben de ser mayores a 4 horas a temperatura ambiente (debajo de 25°C).

Almacenar entre 2-25°C

No congelar. Mantener los viales en el cartón exterior con el fin de proteger de la luz.

Naturaleza y contenido de los envases

Contenedores primarios

Polvo (250/500/1000 UI) en un vial de 6 mL (vidrio tipo I) con un tapón (goma) un disco (plástico) y una tapa (aluminio).

2.5 mL de solvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma) un disco (plástico) y una tapa (aluminio).

Polvo (2000 UI) en un vial de 10 mL (vidrio tipo I) con un tapón (goma) un disco (plástico) y una tapa (aluminio).

5 mL de solvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma) un disco (plástico) y una tapa (aluminio)

Presentaciones

Un estuche con 250, 500 o 1000 UI conteniendo:

1 vial con polvo

1 vial con 2,5 ml de agua para inyectables

Un paquete de dispositivos que contiene:

1 dispositivo de transferencia del filtro 20/20

1 jeringa desechable de 5 ml

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas en alcohol

1 apósito no estéril

Un estuche con 2000 UI conteniendo:

1 vial con polvo

1 vial con 5 ml de agua para inyectables

Un paquete de dispositivos que contiene:

1 dispositivo de transferencia del filtro 20/20

1 jeringa desechable de 10 ml

1 conjunto de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: ...

Elaborado por:

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

Importado por:

CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Noviembre de 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX-2019-104109492

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.28 16:17:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.28 16:17:30 -03:00