



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3511-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Mayo de 2022

Referencia: 1-47-2002-000402-21-1

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000402-21-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A. solicita autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IDELVION / ALBUTREPENONACOG ALFA, forma farmacéutica: POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLES, autorizada por el Certificado N° 59.085.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse a CSL BEHRING S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el

paciente para la Especialidad Medicinal denominada IDELVION / ALBUTREPENONACOG ALFA, forma farmacéutica: POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLES, autorizada por el Certificado N° 59.085 que constan como documentos IF-2022-34096288-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-34096117-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-34095929-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.085, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000402-21-1

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.05.05 17:16:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.05 17:16:41 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Idelvion® 250UI
Albutrepenonacog alfa
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
250UI de Albutrepenonacog alfa.
Excipientes:
Citrato trisódico, polisorbato 80, manitol, sacarosa y HCL

Contenido del envase:

1 vial con polvo:250UI de albutrepenonacog alfa (100UI/ml después de la reconstitución)
1 vial con 2.5 ml de agua para inyectables
1 dispositivo de transferencia del filtro 20/20
Un paquete de dispositivos que contiene:
1 jeringa desechable de 10 ml
1 conjunto de venopunción
2 toallitas impregnadas de alcohol
1 apósito no estéril

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

**No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 59.085

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 Silvana Lázzari, Farmacéutica.

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Idelvion® 500UI
Albutrepenonacog alfa
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
500UI de Albutrepenonacog alfa.
Excipientes:
Citrato trisódico, polisorbato 80, manitol, sacarosa y HCL

Contenido del envase:

1 vial con polvo:500UI de albutrepenonacog alfa (200UI/ml después de la reconstitución)
1 vial con 2.5 ml de agua para inyectables
1 dispositivo de transferencia del filtro 20/20
Un paquete de dispositivos que contiene:
1 jeringa desechable de 10 ml
1 conjunto de venopunción
2 toallitas impregnadas de alcohol
1 apósito no estéril

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 59.085

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.

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Idelvion® 1000UI
Albutrepenonacog alfa
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
1000UI de Albutrepenonacog alfa.
Excipientes:
Citrato trisódico, polisorbato 80, manitol, sacarosa y HCL

Contenido del envase:

1 vial con polvo:1000UI de albutrepenonacog alfa (400UI/ml después de la reconstitución)
1 vial con 2.5 ml de agua para inyectables
1 dispositivo de transferencia del filtro 20/20
Un paquete de dispositivos que contiene:
1 jeringa desechable de 10 ml
1 conjunto de venopunción
2 toallitas impregnadas de alcohol
1 apósito no estéril

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

**No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado n°:59.085**

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 Silvana Lázzari, Farmacéutica.

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Idelvion® 2000UI
Albutrepenonacog alfa
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
2000UI de Albutrepenonacog alfa.
Excipientes:
Citrato trisódico, polisorbato 80, manitol, sacarosa y HCL

Contenido del envase:

1 vial con polvo:2000UI de albutrepenonacog alfa (400UI/ml después de la reconstitución)
1 vial con 5 ml de agua para inyectables
1 dispositivo de transferencia del filtro 20/20
Un paquete de dispositivos que contiene:
1 jeringa desechable de 10 ml
1 conjunto de venopunción
2 toallitas impregnadas de alcohol
1 apósito no estéril

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:59.085

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 Silvana Lázzari, Farmacéutica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulos IDELVION

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:46 -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:
Citrate 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). IDELVION contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "sin sodio".

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.

Eficacia clínica

La eficacia de IDELVION se evaluó en un estudio clínico pivotal prospectivo, abierto y multicéntrico de 63 varones con hemofilia B (=2% de actividad del Factor IX endógeno) que recibieron al menos una infusión de IDELVION como parte del tratamiento a demanda y el control de episodios hemorrágicos, el manejo perioperatorio de procedimientos quirúrgicos mayores y menores, dentales u otros procedimientos invasivos, la profilaxis de rutina una vez cada 7, 10 o 14 días, o la evaluación farmacocinética. Los sujetos tenían entre 12 y 61 años, incluidos 7 adolescentes de 12 a 17 años. Los sujetos fueron tratados durante un máximo de 27 meses.

Tratamiento y control de episodios de hemorragia a demanda (estudio pivotal)

Un total de 358 episodios hemorrágicos fueron tratados con IDELVION. Entre ellos, 204 (57%) episodios hemorrágicos fueron espontáneos, 140 (39%) fueron traumáticos y 14 (4%) fueron desconocidos. Además, un total de 267 (75%) episodios fueron hemorragias conjuntas.

La eficacia global del tratamiento fue evaluada por el investigador para cada episodio de hemorragia en base a una escala de 4 puntos de excelente, buena, moderada o mala/sin respuesta. Se resume la eficacia de IDELVION para el tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos:

Número de episodios de hemorragia que requieren tratamiento (n = 358)	
Número de inyecciones para tratar los episodios de hemorragia	
1 inyección, n (%)	335 (94)
2 inyecciones, n (%)	18 (5)
> 2 inyecciones, n (%)	5 (1.4)
Evaluación de eficacia*	
Excelente o buena, n (%)	337 (94)
...Moderada, n (%)	9 (2.5)
...Pobre/ No responde, n (%)	1 (0.3)

***Excelente:** Alivio del dolor y/o mejora inequívoca de los signos objetivos de hemorragia y no se requiere una infusión adicional para lograr la hemostasia; **Buena:** Alivio definitivo del dolor y/o mejora de los signos de hemorragia a las 8 horas aproximadamente de la primera infusión, pero puede requerir una segunda infusión; **Moderado:** Efecto beneficioso probable o leve, y requiere más de dos infusiones para lograr la hemostasia; **Pobre/sin respuesta:** No hay mejora en absoluto o la condición empeora, se requiere una intervención hemostática adicional. Las respuestas se evalúan aproximadamente 24 horas después del tratamiento.

Profilaxis de rutina

De los 63 sujetos tratados con IDELVION, 23 PTP recibieron IDELVION sólo para el tratamiento de los episodios de hemorragia durante los primeros 6 meses del estudio. Diecinueve de estos PTP cambiaron a la profilaxis una vez por semana con una duración media adicional de 10 meses. Según el análisis de los 19 sujetos tratados con IDELVION para el tratamiento a demanda y la profilaxis semanal, la mediana de la tasa de hemorragia espontánea anualizada (AsBR) durante el tratamiento de profilaxis fue de 0,7 (rango: 0 a 4,2), en comparación con 15,4 (rango: 2 a 39,5) durante el tratamiento a demanda. Según el modelo de Poisson, el tratamiento de profilaxis con IDELVION dio lugar a una reducción del 93% en la tasa de hemorragias espontáneas anualizada.

La mediana de la tasa de hemorragia anualizada (ABR total - espontánea y traumática) durante el tratamiento profiláctico fue de 1,6; (rango: 0 a 21,1), en comparación con 19,2; (rango: 2 a 46,1)

durante el tratamiento a demanda. Según el modelo de Poisson, el tratamiento de profilaxis con IDELVION dio lugar a una reducción del 89% en la tasa de hemorragias anualizada.

Comparación de las tasas de hemorragia anualizadas en sujetos adultos/adolescentes tratados con terapia a demanda y profilaxis semanal:

Etiología del episodio hemorrágico	A demanda (n=19)*	Profilaxis semanal (n=19)*	Porcentaje de reducción con profilaxis (n=19)*
Espontáneo			
Media (SD)	14.6 (8.42)	0.9 (1.17)	93.5 (8.03)
Mediana	15.4	0.7	95.9
IQR	8.0, 18.0	0, 1.6	89.3, 100
Rango	2.0, 39.5	0, 4.2	75.2, 100
Total†			
Media (SD)	20.8 (9.19)	2.9 (4.81)	88.8 (17.76)
Mediana	19.2	1.6	90.9
IQR	16.7, 25.8	0, 4.1	81.2, 100
Rango	2.0, 46.1	0, 21.1	54.3, 100

* Basado en un diseño de pares emparejados.

† El total incluye las hemorragias espontáneas y traumáticas

IQR=rango intercuartil, definido para el percentil 25 y el percentil 75; SD=desviación estándar; Los sujetos evaluables para la eficacia son sujetos que recibieron al menos una dosis de tratamiento a demanda, y una dosis de tratamiento profiláctico.

Cuarenta sujetos recibieron profilaxis rutinaria semanal. Treinta y siete sujetos completaron 6 meses de profilaxis semanal. De ellos, 21 sujetos cambiaron a un intervalo de 14 días con 50-75 UI/kg de IDELVION con una duración media de 12,7 meses. Antes del cambio, estos 21 sujetos estaban bien controlados con IDELVION (no requirieron ajustes de dosis ni experimentaron hemorragias espontáneas 1 mes antes del cambio y se mantuvieron con una dosis de profilaxis de =40 UI/kg cada 7 días).

La mediana de AsBR para los 21 sujetos tratados con profilaxis semanal y de 14 días fue de cero (rango: 0 a 4,5) y cero (rango: 0 a 7,3), respectivamente (resumido en la tabla siguiente). Además, la mediana de AsBR para los 7 sujetos tratados con profilaxis semanal y de 10 días fue cero (rango: 0 a 0) y cero (rango: 0 a 0,9), respectivamente.

Comparación de la tasa de hemorragia espontánea anualizada (AsBR) por régimen de profilaxis para los sujetos adultos/adolescentes en el ensayo clínico pivotal:

Etiología del episodio hemorrágico	Profilaxis semanal (n=21) *	Profilaxis de 14 días (n=21) *
Espontáneo		
Media (SD)	0.28 (1.01)	1.07 (2.1)
Mediana	0	0
IQR	0, 0	0, 1
Rango	0, 4.5	0, 7.3

* Basado en un diseño de pares emparejados

IQR = rango intercuartil; SD = desviación estándar

Profilaxis y control del sangrado en PTPs menores de 12 años

La eficacia de IDELVION se ha evaluado en un estudio de fase 3, en el que un total de 27 PTPs masculinos de entre 1 y 10 años (mediana de edad de 6,0 años), con 12 pacientes < 6 años, recibieron IDELVION para la profilaxis y el control de los episodios de hemorragia. Los 27 sujetos recibieron tratamiento profiláctico semanal con IDELVION durante un tiempo medio en el estudio de 13,1 meses (9, 18 meses).

El régimen rutinario de profilaxis semanal con rIX-FP fue eficaz en la prevención de los episodios de hemorragia. La mediana (Q1, Q3) del ABR (total de episodios de hemorragia) y la tasa de hemorragia espontánea anualizada (AsBR) durante el tratamiento de profilaxis en la población de eficacia fue de 3,12 (0,91, 5,91) y 0,00 (0,00, 0,91) episodios de hemorragia/sujeto/año, respectivamente. Las articulaciones blanco (definidas como 3 o más hemorragias espontáneas en una sola articulación dentro de un período consecutivo de 6 meses) notificadas en 3 sujetos antes de la entrada en el estudio se resolvieron durante el mismo. Todos los sujetos mantuvieron una rutina semanal de profilaxis durante todo el estudio.

De los 106 episodios de hemorragia, la mayoría (94; 88,7%) se trataron con una sola inyección, 103; 97,2% se trataron con 1-2 inyecciones. La eficacia hemostática en la resolución de una hemorragia se calificó de excelente o buena en el 96% de todos los episodios hemorrágicos tratados.

Profilaxis rutinaria con regímenes ampliados (estudio de extensión)

En el estudio de extensión abierto, 11 de 59 PTPs ≥18 años cambiaron a un régimen de profilaxis extendido de una vez cada 21 días y 8 de 24 PTPs <12 años cambiaron a un régimen de una vez cada 14 días después de 6 meses de tratamiento estable en los regímenes de 14 y 7 días, respectivamente. El régimen de 21 días en adultos y el régimen de 14 días en niños no fueron inferiores al régimen de 7 días, reduciendo la ABR y la AsBR.

Tasas de hemorragias espontáneas anualizadas del régimen de 21 días (PTPs ≥18 años) y del régimen de 14 días (PTPs <12 años) en el estudio de extensión frente al régimen de 7 días:

	Rango de hemorragias espontáneas anualizadas		
Grupo etareo Parametro	Régimen de 7 días	Regimenes extendidos	Diferencia media (95% CI) de 7días / Régimen extendido
Adultos (N=11)		21-días	
Media (SD)	0.14 (0.477)	0.60 (1.408)	-0.45 (-1.464, 0.555)
Mediana(min, max)	0.00 (0.0, 1.6)	0.00 (0.0, 4.7)	-
Niños(N=8)		14-días	
Media (SD)	0.58 (1.070)	1.74 (2.017)	-1.16 (-2.634, 0.312)
Mediana(min, max)	0.00 (0.0, 2.4)	1.12 (0.0, 5.0)	-

Notas: Para el régimen de profilaxis de 7 días, los datos del estudio de extensión se combinaron con los del estudio pivotal. Resultados sólo de los PTPs que estuvieron en cada régimen durante ≥ 12 semanas.

Tratamiento perioperatorio de las hemorragias en todos los grupos de edad

En los dos estudios pivotaes y el estudio de extensión, un total de 21 sujetos (de 5 a 59 años de edad) recibieron IDELVION para el tratamiento perioperatorio de 30 procedimientos quirúrgicos. La dosis se individualizó en función de la FC del sujeto y la respuesta clínica al tratamiento. Éstas incluyeron 15 cirugías ortopédicas, una liposucción de doble mastectomía (n=1), hemorroidectomía (n=2), rinoplastia, resección submucosa y turbinectomía inferior (n=1), circuncisión (n=2) hernia umbilical y circuncisión (n=1), extracciones dentales (n=5), embolización de varices escrotales (n=1), escisión de nevus pigmentado (n=1) y resección endoscópica de la mucosa (n=1).

Se utilizó un único bolo preoperatorio en el 96,7% (n=29) de las cirugías. La eficacia hemostática fue calificada como excelente o buena en $\geq 95,5\%$ de las cirugías. Durante el periodo postoperatorio de 14 días los pacientes recibieron entre 0 y 11 infusiones y el consumo de FIX estuvo entre 0 y 444,1 UI/kg. Seis pacientes operados fueron dados de alta del lugar de tratamiento quirúrgico el mismo día.

Propiedades Farmacocinéticas

Población de adultos

Se evaluó la farmacocinética (FC) de Idelvion después de inyecciones intravenosas de una dosis única de 25, 50,75 y 100 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 504 horas (21 días) después de la dosificación.

Parámetros Farmacocinéticos (Media Aritmética, CV%) después de una inyección única de de Idelvion en adultos

Parámetros FC	25 UI/kg (N=7)	50 UI/kg (N=47)	75 UI/kg (N=8)	100 UI/kg (N=)
RI (UI/dL)(UI/kg)	1.65 (11.3)	1.30 (23.8)	1.08 (19.8)	1.02 (12.6)
C _{max} (UI/dL)	41.1 (12.7)	66.6 (26.7)	82.0 (19.7)	102.2 (12.6)
AUC _{0-inf} (h*UI/dL)	4658 (36.2)	7482 (28.4)	9345 (19.7)	17068 (19.2)
t _{1/2} (h)	118.4 (38.0)	104.2 (25.4)	103.7 (17.7)	143.2 (26.1)
MRT (h)	152.9 (23.8)	142.8 (22.7)	144.5 (13.7)	189.2 (21.2)
CL (mL/h/kg)	0.57 (31.1)	0.731 (26.8)	0.84 (19.8)	0.61 (19.2)
V _{ss} (dL/kg)	0.86 (31.6)	1.020 (27.9)	1.20 (22.6)	1.12 (10.7)
Tiempo para 1% de actividad del factor IX (d) ^a	18.0	-25.5	30.0	34.0
Tiempo para 3% de actividad del factor IX (d) ^a	10.5	16.5	20.5	24.5

a = corregido por los niveles de referencia

*b= 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; Vss = volumen de distribución ajustado por peso corporal en el estado de equilibrio; t1/2 = 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 comparación con los productos de sustitución de FIX de corta duración. 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 actividad media del factor IX en el día 21 tras una dosis única de 100 UI/kg de IDELVION fue del 6,4%. La actividad media del factor IX en el día 14 tras una dosis única de 75 UI/kg de IDELVION fue del 6,65%. La actividad media del factor IX en los días 7, 10 y 14 tras una dosis única de 50 UI/kg de IDELVION fue de 13,76%, 9,59% y 6,1%, respectivamente. La actividad media del factor IX en los días 7, 10 y 14 tras una dosis única de 25 UI/kg de IDELVION fue del 8,62%, 5,02% y 2,96%, respectivamente.

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 ^a (UI/dL)(UI/kg)	0.951 (21.5)	1.06 (22.6)	1.11 (27.7)
C _{max} ^a (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	123 (14.2)	129.2 (19.0)	119 (31.2)

(h)			
CL ^a (mL/h/kg)	1.18 (27.8)	1.06 (28.5)	1.08 (39.3)
Vss (dL/kg)	1.43 (24.1)	1.32 (19.7)	1.16 (14.0)

a = corregido por los niveles de referencia

RI= recuperación incremental, AUC= área bajo la curva actividad-tiempo del factor IX, CL = depuración ajustada por peso corporal; Vss = volumen de distribución ajustado por peso corporal en el estado de equilibrio; t1/2 = 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 ≥ 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 kg x 50 UI/dL x 1 dL/kg = 1000 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 UI/25 kg x 1.0 (UI/dL por UI/kg) = 40 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 kg x 50 UI/dL x 0.77 dL/kg = 3080 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 UI x 1.3 (UI/dL por UI/kg) /80kg= 32.5 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 iliposoas	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 >12 años con hemofilia B, el regimen recomendado es de 25 a 40 UI/kg, una vez a la semana. *Los pacientes que están bien controlados con un régimen de 7 días pueden ser cambiados a 50 - 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que estén bien controlados con una pauta de 14 días pueden pasar a 100 UI/kg cada 21 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 para prevenir las hemorragias en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados con una pauta de 7 días pueden pasar a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días.

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.

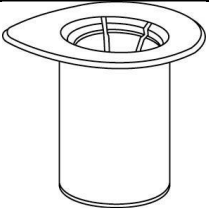
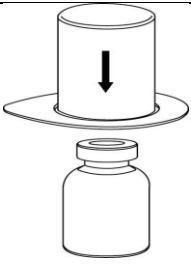
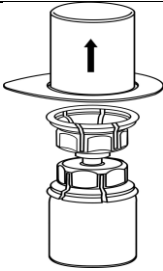
Se debe de observar al paciente para cualquier reacción inmediata. Si ocurre cualquier reacción que pueda estar relacionada a la administración de Idelvion, se debe disminuir la tasa de inyección o se debe detener la aplicación, según se requiera por la condición clínica del paciente. (Ver también Precauciones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

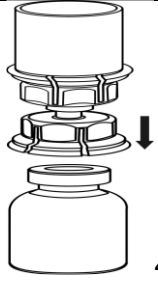
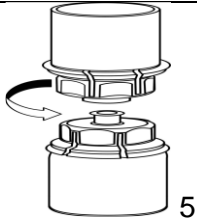


Instrucciones generales

- 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.

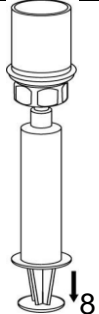
Reconstitución

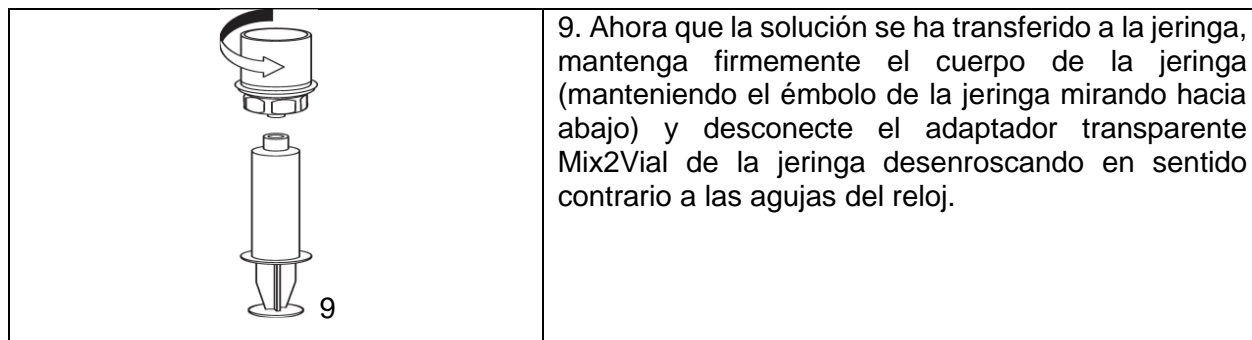
Llevar el solvente a temperatura ambiente. Asegurar que las tapas de los viales del producto y el solvente se retiran y los tapones se tratan con una solución antiséptica y dejar secar antes de la apertura del paquete Mix2Vial.

 <p>1</p>	1. Abra el paquete Mix2Vial quitando la tapa. No retire el Mix2Vial del blíster!
 <p>2</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>3</p>	3. Retire con cuidado el blíster del conjunto Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solo retira el embalaje del blíster y no el equipo Mix2Vial.

 <p>4</p>	<p>4. Coloque el vial del producto en una superficie plana y firme. Invierta 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</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. Deseche el vial de solvente con el adaptador azul adjunto del Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Gire suavemente el vial con el adaptador transparente adjunto hasta que la sustancia se haya disuelto completamente. No agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Introduzca 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. Inyecte aire en el frasco del producto.</p>

Extracción y aplicación

 <p>8</p>	<p>8. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, gire el sistema boca abajo y extraiga la solución en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente.</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 recomienda que las administraciones iniciales de factor IX, 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 CID. 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 114 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 sí 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 114 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 114 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 114 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 Término Preferido).

Durante los estudios clínicos abiertos, no controlados, completados con Idelvion realizados en 114 pacientes previamente tratados, se reportaron 1078 eventos adversos en 103/114 (90.4%) sujetos quienes recibieron un total de 16326 inyecciones. De estos 1078 eventos, 18 se reportaron como relacionados en 11/114 (9.6%) 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 provienen de estudios clínicos y fueron consideradas relacionadas por el investigador:

Clasificación Standard por Órganos y Sistema MedDRA	Término Preferido de MedDRA	Frecuencia por Paciente	Frecuencia por inyección
Sangre y sistema linfático	Inhibición de FIX / Desarrollo de inhibidores*	Desconocido	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente	Raro
	Mareo	Frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente	Muy raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Poco frecuente	Muy raro
	Eczema	Poco frecuente	Raro

*Datos provenientes de estudios clínicos y de experiencia posterior a la comercialización.

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
- 1 dispositivo de transferencia del filtro 20/20

Un paquete de dispositivos que contiene:

- 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
- 1 dispositivo de transferencia del filtro 20/20

Un paquete de dispositivos que contiene:

- 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°: 59.085

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.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto IDELVION

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:36 -03:00

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Idelvion 250UI polvo y disolvente para solución inyectable
Idelvion 500UI polvo y disolvente para solución inyectable
Idelvion 1000UI polvo y disolvente para solución inyectable
Idelvion 2000UI polvo y disolvente para solución inyectable

Albutrepenonacog alfa (rIX-FP)

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

Lea todo el prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para su salud.

- Conserve este prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto Información para el paciente

1. Qué es IDELVION y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de usar IDELVION.
3. Cómo usar IDELVION.
4. Posibles efectos adversos.
5. Como conservar IDELVION
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES IDELVION Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es IDELVION

IDELVION es un medicamento para la hemofilia que reemplaza al factor IX de coagulación natural. La sustancia activa en IDELVION es albutrepenonacog alfa (proteína de fusión recombinante relevante que vincula el factor IX de coagulación con albúmina (rIX-FP)).

El factor IX está comprometido en la coagulación de la sangre. Los pacientes con hemofilia B tienen una falta de este factor, lo que significa que la sangre no coagula tan rápido como debería y, por tanto, hay una mayor tendencia al sangrado. IDELVION funciona reemplazando el factor IX en pacientes con hemofilia B para permitir que la sangre se coagule.

¿Para qué se utiliza IDELVION?

IDELVION se utiliza para evitar o detener el sangrado ocasionado por la falta del factor IX en pacientes de todos los grupos etarios con hemofilia B (también conocida como deficiencia congénita del factor IX o enfermedad de Christmas).

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR IDELVION

No use IDELVION

Si es alérgico al principio activo (albutrepenonacog alfa) o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento (indicados en la sección 6).

Precauciones y Advertencias

Hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar IDELVION.

- Las reacciones alérgicas (hipersensibilidad) son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster (véase también “No usar IDELVION”). En caso de síntomas de reacciones alérgicas debe dejar de usar el producto de inmediato y ponerse en contacto con el médico. Su médico debe informarle sobre los signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad. Estos incluyen: ronchas, erupción cutánea generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, baja presión arterial (hipotensión) y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa dificultad grave para respirar o mareos).
- Debido al riesgo de reacciones alérgicas con factor IX, las administraciones iniciales del IDELVION deben ser realizadas bajo observación médica siempre que se pueda proveer atención médica adecuada a las reacciones alérgicas.
- La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) es una complicación que puede presentarse durante el tratamiento, que hace que el tratamiento deje de funcionar de manera adecuada. Si su sangrado no se controla con IDELVION, informe de ello inmediatamente a su médico. Se le debe monitorear cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba IDELVION, registre en su diario de tratamiento la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado.

Otros medicamentos y IDELVION

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en período de lactancia, piensa que puede estar embarazada o planea tener un bebé, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia, IDELVION debe administrarse solamente si es claramente necesario.

Manejo de vehículos y uso de máquinas

IDELVION no afecta su capacidad de manejar vehículos y utilizar máquinas.

IDELVION contiene sodio

Sodio aproximadamente 75 mmol/l (1,7243 g/l). IDELVION contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "sin sodio".

3. CÓMO USAR IDELVION

Su tratamiento debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación sanguínea.

Posología

Su médico calculará la dosis de IDELVION que usted necesita. La cantidad de IDELVION que necesita tomar y la duración del tratamiento dependen de:

- la gravedad de su enfermedad
- el sitio y la intensidad del sangrado
- su estado clínico y respuesta
- su peso corporal

Siga las instrucciones que le ha dado su médico.

Si toma más IDELVION del que debería

Contacte al médico de inmediato si usted inyecta más IDELVION de lo que recomienda el médico.

Si usted dejara de usar IDELVION

No deje de usar IDELVION sin consultar a su médico.

Reconstitución y aplicación

Instrucciones generales


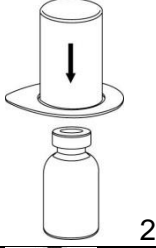
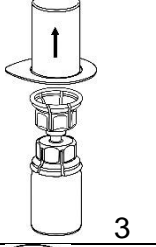
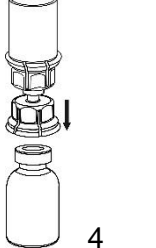
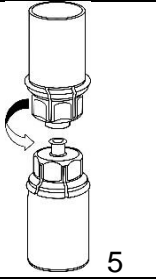

- El polvo debe mezclarse con el disolvente (líquido) y retirarse del vial en condiciones de asepsia.
- IDELVION no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes o solventes, excepto los mencionados en la sección 6.
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de color amarilla a incolora, es decir, puede ser brillante cuando se mantiene a la luz, pero no debe contener partículas obvias. Después de filtrar o retirar (ver a continuación), la solución debe ser examinada a ojo, antes de ser utilizada. No utilizar la solución si está visiblemente turbia o si contiene escamas o partículas.
- El producto no utilizado o el material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales y según las instrucciones de su médico.

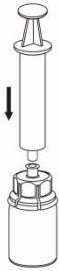
Reconstitución

Sin abrir los viales, calentar el polvo de IDELVION y el líquido a temperatura ambiente o corporal. Esto puede hacerse ya sea dejando los viales a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora, o manteniéndolos en sus manos durante unos minutos.

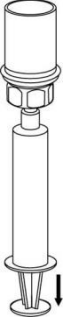

NO exponga los viales al calor directo. Los viales no deben ser calentados por encima de la temperatura corporal (37°C).

Retire cuidadosamente las tapas protectoras de los viales y limpie los tapones de goma expuestos con una toallita de alcohol. Deje que los viales se sequen antes de abrir el envase Mix2Vial (que contiene el dispositivo de filtro de transferencia) y, a continuación, siga las instrucciones que se indican a continuación.

 <p>1</p>	1. Abra el envase Mix2Vial retirando la tapa. ¡No retire el Mix2Vial del envase tipo blíster!
 <p>2</p>	2. Coloque el vial del disolvente en una superficie uniforme, limpia y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con el envase blíster y empuje el terminal azul hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del disolvente.
 <p>3</p>	3. Cuidadosamente retire el envase blíster del set Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que sólo retire el envase blíster y no el set Mix2Vial.
 <p>4</p>	4. Coloque el vial del producto sobre una superficie uniforme y firme. Invierta el vial de disolvente con el set de Mix2Vial conectado y empuje la punta del extremo del adaptador transparente hacia abajo a través del tapón del vial del producto. El disolvente fluirá automáticamente en el vial del producto.
 <p>5</p>	5. Con una mano agarre el costado del producto del set Mix2Vial y con la otra mano agarre el costado del disolvente y desenrosque el set cuidadosamente en sentido contrario a las agujas del reloj para obtener dos piezas. Deseche el vial del disolvente con el adaptador azul Mix2Vial conectado.
 <p>6</p>	6. Gire suavemente el vial del producto con el adaptador transparente unido hasta que la sustancia esté completamente disuelta. No lo agite.

 <p>7</p>	<p>7. Llene de aire una jeringa vacía y estéril. Mientras el vial del producto está en posición vertical, conecte la jeringa al Lock Luer del Mix2Vial enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte aire en el vial del producto.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Extracción y aplicación

 <p>8</p>	<p>8. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, gire el sistema boca abajo y extraiga 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, sujete firmemente el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo de la jeringa hacia abajo) y desconecte el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa desenroscando en sentido contrario a las agujas del reloj.</p>

Utilice el kit de venopunción que se suministra con el producto, inserte la aguja en una vena. Deje que la sangre fluya hasta el extremo del tubo. Conecte la jeringa al extremo enroscado de cierre del kit de venopunción. **Inyecte la solución reconstituida lentamente en la vena (como sea cómodo para usted)** siguiendo las instrucciones que le dio su médico. Tenga cuidado de no se introduzca sangre en la jeringa que contiene el producto.

Compruebe si presenta efectos secundarios que puedan ocurrir inmediatamente. Si tiene algún efecto secundario que pueda estar relacionado con la administración de IDELVION, debe interrumpirse la inyección (ver también la sección 2 y 4).

Si tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IDELVION puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Comuníquese con su médico inmediatamente en caso de emergencia:

- **si nota síntomas de reacciones alérgicas (ver más abajo)**
- **si nota que el medicamento deja de funcionar correctamente**

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza
- Mareos

Efectos adversos muy poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- Erupción
- Escema

Con los productos del factor IX generalmente se han observado los siguientes efectos secundarios:

- Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles y pueden incluir los siguientes síntomas: ronchas, erupción cutánea generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, baja presión arterial (hipotensión) y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa dificultad grave para respirar o mareos). Si esto ocurre, debe dejar de usar el producto de inmediato y ponerse en contacto con el médico.
- Inhibidores: el medicamento deja de funcionar de manera adecuada (sangrado continuo). Podría desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) al factor IX, en cuyo caso el factor IX ya no funcionará correctamente. Si esto ocurre, debe dejar de usar el producto de inmediato y ponerse en contacto con el médico.

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se espera que los efectos secundarios en los niños sean los mismos que en los adultos.

Reporte de efectos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto. Mediante el informe de efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Se solicita informar de 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.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

5. CÓMO CONSERVAR IDELVION

- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento, que se indica en la etiqueta y en la caja.
- Conservar entre 2°C y 25°C
- No congelar
- Mantenga el vial en la caja exterior para protegerlo de la luz.
- El producto reconstituido debe usarse preferentemente inmediatamente.
- Si el producto reconstituido no se administra inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso no deben exceder las 4 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Contenido de IDELVION

El principio activo es:

250 UI por vial; después de reconstituir con 2,5 ml de agua de las preparaciones inyectables, la solución contiene 100 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

500 UI por vial; después de reconstituir con 2,5 ml de agua de las preparaciones inyectables, la solución contiene 200 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

1000 UI por vial; después de reconstituir con 2,5 ml de agua de las preparaciones inyectables, la solución contiene 400 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

2000 UI por vial; después de reconstituir con 5 ml de agua de las preparaciones inyectables, la solución contiene 400 UI/ml de albutrepenonacog alfa.

Otros componentes incluyen:

Citrato trisódico dihidratado, polisorbato 80, manitol, sacarosa y HCl (para ajustar el pH)

Disolvente: Agua para inyecciones

Aspecto de IDELVION y contenido del envase

IDELVION se presenta como un polvo blanco y se administra con agua para inyecciones como disolvente.

La solución reconstituida debe ser transparente a ligeramente opalescente, de color amarillo a incoloro, es decir, puede brillar cuando se mantiene a la luz, pero no debe contener ninguna partícula notoria.

Envases inmediatos

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 disolvente 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 disolvente 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 que contiene:

- 1 vial con polvo
 - 1 vial con 2,5 ml de agua para inyecciones
 - 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20
- El equipo de administración (caja interna):
- 1 jeringa de 5 ml descartable
 - 1 equipo de venopunción
 - 2 toallitas impregnadas de alcohol
 - 1 apósito no estéril

Un estuche con 2000 UI que contiene:

- 1 vial con polvo
 - 1 vial con 5 ml de agua para inyecciones
 - 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20
- El equipo de administración (caja interna):
- 1 jeringa de 10 ml descartable
 - 1 equipo de venopunción
 - 2 toallitas impregnadas de alcohol
 - 1 apósito no estéril

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 59.085

Elaborado por: CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg, Alemania

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina.

Directora Técnica: María Silvina Lazzari, Farmacéutica.

Fecha de la última revisión: Junio 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente IDELVION

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:26 -03:00