



REPLENINE-VF

Meizler UCB Biopharma S/A

**Pó liófilo injetável
250 UI, 500 UI e 1000 UI/frasco-ampola**

REPLENINE-VF
fator IX de coagulação

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Replenine-VF é um pó liofilizado branco, friável e bastante higroscópico, para administração intravenosa, após sua reconstituição. Apresenta-se em frascos-ampolas contendo 250 U.I., 500 U.I. e 1.000 U.I. de fator IX de coagulação, a ser reconstituído, respectivamente, em 5 mL, 10 mL e 20 mL de água para injetáveis, F.E. Caixas contendo 1 frasco-ampola de produto liofilizado, acompanhado de 1 frasco-ampola de solução diluente e 1 conjunto de reconstituição.

ADMINISTRAÇÃO EXCLUSIVAMENTE POR VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

A solução reconstituída de Replenine-VF contém por mL:

fator IX de coagulação	35-65 U.I./mL
fator II de coagulação	0,2 U.I./mL
fator X de coagulação	1 U.I./mL

Excipientes: proteína, glicina, lisina, citrato de sódio, fosfato de sódio, sódio, cloreto de sódio, polissorbato 80, TNBP.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Replenine-VF é indicado no tratamento de episódios hemorrágicos e na manutenção de níveis plasmáticos de fator IX, em pacientes diagnosticados com hemofilia B.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

a) Estudo aberto, multicêntrico, fase III, para avaliar a eficácia e segurança de Replenine-VF em pacientes com hemofilia severa B com idade inferior a 6 anos:

Foi demonstrado que Replenine-VF é bem tolerado e eficaz no gerenciamento do tratamento da hemofilia severa B em crianças com idade inferior a 6 anos.

Durante o estudo, o consumo de Replenine-VF foi maior entre os pacientes que receberam o produto profilaticamente do que aqueles que receberam o produto a pedido (*on demand*).

O consumo total médio de Replenine-VF em 6 meses para esta população foi de 1.164,5 U.I./Kg e os pacientes que estavam no grupo profilático tiveram um consumo médio de 1447,3 U.I./Kg, enquanto que o consumo médio para o outro grupo (*on demand*) foi de 499 U.I./Kg. A dose média de infusão com Replenine-VF dentro de cada um dos seis meses de intervalo não diferiu de forma significativa entre os subgrupos de pacientes. Incluindo todos os 15 pacientes que receberam Replenine-VF, a dose média de infusão de Replenine-VF por infusão e por mês foi de 30,4 U.I./Kg para pacientes recebendo Replenine-VF profilaticamente, comparado com 29,4 U.I./Kg para os pacientes que receberam Replenine-VF a pedido (*on demand*). A dose geral total por mês foi de 23,1 U.I./Kg a 392,1 U.I./Kg, com uma média de 193,2 U.I./Kg, a média da dose total por mês foi de 257,8 U.I./Kg e 97,4 U.I./Kg para o tratamento do grupo profilático e a pedido (*on demand*), respectivamente.

As comparações entre os dois subgrupos em idade demonstraram uma dose média sensivelmente maior por infusão e por mês para aqueles com idade abaixo de 3 anos em relação aos com idade superior a 3 anos ou mais velhos (31,1 U.I./Kg comparado com 29,4 U.I./Kg, respectivamente).

A dose total por mês também foi sensivelmente maior para aqueles com idade inferior aos 3 anos (207,8 U.I./Kg comparados com 191,6 U.I./Kg, respectivamente). Esta diferença pode ser atribuída ao uso de frascos cheios para infusão do que à necessidade médica para doses maiores.

Um total de 59 sangramentos foram relatados para todos os pacientes contemplando o período de estudo. O número médio geral de sangramentos por pacientes foi de 3,9 para o período do estudo de 6 meses, que foi bem comparado com uma média de 16,6 sangramentos, nos 6 meses anteriores ao início do estudo, de acordo com o histórico da etapa de *screening*.

O número médio de sangramentos dentro do subgrupo a pedido (*on demand*) foi 7,5 (mediana 4,5) comparado com 1,4 (mediana 0) dentro do subgrupo profilático.

A mediana da dose por paciente por sangramento foi 27 U.I./Kg para todos os pacientes que receberam Replenine-VF. Em 47 (80%) desses sangramentos somente uma dose de Replenine-VF foi necessária para tratar o sangramento. Somente dois pacientes (n.º 721 e n.º 722) apresentaram um sangramento de intensidade maior durante o estudo, cada qual apresentou 2 sangramentos de maior intensidade. A dose inicial para sangramento foi de 24,5 U.I./Kg para pacientes em tratamento profilático e 27,9 U.I./Kg para pacientes tratados a pedido (*on demand*).

A média geral para a dose inicial foi de 26,8 U.I./Kg para o grupo como um todo.

De acordo com a determinação médica (consultada de 3 em 3 meses), cinco pacientes (33%) obtiveram uma “boa resposta” ao tratamento e oito pacientes (53%) tiveram uma “excelente resposta” ao tratamento entre as semanas de n.º 1 a 13, enquanto quatro pacientes (27%) obtiveram uma “boa resposta” ao tratamento e oito pacientes (53%) tiveram uma “excelente resposta” ao tratamento entre as semanas de n.º 13 a 26.

Por toda a duração do estudo, todos os pacientes que estavam recebendo tratamento profilático de rotina sempre consideraram o Replenine-VF como sendo um tratamento “muito útil” ou “útil”.

Esta questão foi avaliada de forma semanal. Com respeito ao tratamento dos sangramentos espontâneos, havia 17 casos (29%) considerados de “excelente resposta” e para 37 dos sangramentos (63%), a resposta foi considerada como “boa” pelo médico; a resposta não foi fornecida para cinco sangramentos espontâneos.

Os pacientes classificaram como “muito útil” a resposta de tratamento em 18 casos (31%) e como “útil” em 36 casos (61%).

Referências Bibliográficas:

Clinical Experience with a High Purity Factor IX Concentrate in Young Children; JM Lee, CH Dash, M Matysiak, O Stasyshyn, V Drozdova, K Vilchevska. Poster presentation P-M-158 at ISTH 2007.

'Use of a High Purity Factor IX (FIX) Concentrate in Surgery; JM Lee, CH Dash, R Chernova, T Baglin, P Collins, M Serban, C Hay, M Matysiak, V Mitchell, O Plyusch, L Serban, O Stasyshyn. Poster presentation P-M-159 at ISTH 2007.

b) Estudo aberto para avaliar a segurança e eficácia de Replenine-VF em pacientes com hemofilia severa B:

Sangramentos que ocorreram durante o estudo:

A conclusão geral para este estudo é a de que Replenine-VF é um concentrado de fator IX seguro e eficaz para terapia de reposição em pacientes com hemofilia severa B.

Seis (27%) dos vinte e dois pacientes que participaram do estudo sofreram um total de 10 sangramentos espontâneos e que necessitaram de atendimento em centro de hemofilia (uma emergência, um de intensidade maior, seis de intensidade menor e dois desconhecidos). Oito eram sangramentos na articulação, provavelmente devido à problema na articulação decorrente de hemartrose pré-existente. A duração desses sangramentos variou entre menos de 1 dia e de 1 a 30 dias. Para os sangramentos com relatório de respostas, o tratamento para dois sangramentos foram classificados como “muito útil” pelos pacientes e como “útil” para seis sangramentos. Em sete desses casos, a resposta médica foi como “efetiva”, em um outro caso, a resposta arquivada foi relatada como “parcialmente efetiva”.

Contemplando todo o estudo houve o relato de seis sangramentos de emergência (2%), 2 sangramentos para o grupo de tratamento a pedido (*on demand*) e 4 para o tratamento do grupo profilático, dos quais, 1 foi admitido como de emergência hospitalar, conforme mencionado acima. E os 5 restantes foram relatados nos diários dos pacientes.

Embora mais pacientes no grupo profilático experimentaram mais sangramentos de emergência, para os sangramentos remanescentes classificados como de intensidade menor ou maior, a proporção foi similar para ambos os grupos tratados.

Dos 281 sangramentos, 128 (46%) foram graduados como de intensidade maior, 101 no subgrupo de tratamento a pedido (*on demand*) e 27 no subgrupo profilático. Um total de 198 sangramentos (70%) ocorreram somente nas articulações, adicionalmente 5 (2%) foram nas articulações e nos músculos, 46 (16%) foram somente nos músculos, 7 (2%) foram tanto por corte ou ferimento, 13 (5%) ocorreram em outros locais e 12 (4%) não tiveram o seu local registrado.

Contribuição do tratamento para os sangramentos:

Em 93 (33%) dos sangramentos, Replennine-VF foi considerado como sendo “muito útil” pelos pacientes (55 *on demand*, 38 profilaticamente). O tratamento foi percebido como o que teve mais sucesso pelos pacientes que utilizaram Replennine-VF profilaticamente. Este grupo registrou o tratamento como sendo “muito útil” para a grande proporção dos tratamentos, 58% comparado com os 26% dos sangramentos que ocorreram no grupo a pedido (*on demand*). 147 dos tratamentos para sangramento (52%) foram classificados como “úteis” (125 no grupo a pedido –*on demand*, 22 profilaticamente), 24 (9%) classificados como “ajudou um pouco”, 6 (2%) classificados como “não ajudaram” e para os 11 sangramentos remanescentes (4%) não houve resposta registrada.

Dose para tratar um sangramento:

A dose utilizada para tratar um sangramento durante o estudo foi consistente com aquela estipulada no Resumo das Características do Produto Replennine-VF (*Summary of Product Characteristics – SmPC*) e recomendada por Rickard et al⁷, denominada como uma dose média de: 30,4 U.I./Kg por paciente para o grupo de tratamento a pedido (*on demand*); e 49,4 U.I./Kg para os pacientes do grupo profilático.

Referências Bibliográficas:

1. Baglin T et al. Experience with a new dual-inactivated Factor IX concentrate (Replennine-virus filtered). Haemophilia, 1998; 4: 189 (abstract 136).
2. Collins P et al. Pharmacokinetics of a dual viral-inactivated high purity Factor IX concentrate in a stable patient cohort. Haemophilia, 1998 ; 4 : 189 (abstract 137).
3. Dash et al. Long-term Clinical Evaluation of Replennine-VF in Adults with Severe Haemophilia. Poster presentation 05-PO-143 at XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia, May 2006.

c) Estudo aberto para avaliar a segurança e eficácia de Replennine-VF em pacientes com hemofilia severa B submetidos a cirurgia.

Neste estudo foi demonstrado que Replennine-VF se mostrou como uma terapia de reposição efetiva para pacientes com hemofilia severa B que se submeteram a cirurgia grande ortopédica e sem apresentar efeitos colaterais relevantes.

A principal meta deste estudo foi a recuperação do valor médio truncado para o FIX pré-operativo em 0,0120 U.I./mL por U.I./Kg (95% CI 0,0106, 0,0133 U.I./mL por U.I./Kg) (resultados do laboratório central). A recuperação do valor médio de FIX permaneceu estável, variando de 0,0099 U.I./mL por U.I./Kg no dia 5 a 0,0128 U.I./mL por U.I./Kg no dia 8. Os níveis médio de FIX em uma determinação de rotina no dia 2 progressivamente atingiu de 0,26 U.I./mL no dia 2 a 0,40 U.I./Kg no dia 5 e 6. Os níveis médio de dose pós manutenção atingiram um pico no dia 3 em 1,18 U.I./mL e então foram apresentados no fim com um nível médio mínimo de 0,76 U.I./mL registrados no dia 9. Para 11 dos pacientes (92%), o médico investigador classificou a medicação do estudo como “excelente”, e os pacientes remanescentes tiveram a medicação do estudo classificada como “boa”.

Nenhum sangramento espontâneo foi relatado, mas houve um caso de epistaxe reportado como um evento adverso. O médico investigador avaliou o controle da perda de sangue como “excelente” em 10 casos (83%). Em um caso, o controle da perda de sangue foi classificado como “bom” e em um outro caso como “moderado”. O nível médio baixo de FIX registrado pelo laboratório central para determinados pacientes foi resultado de subdosagem por 2 centros.

De forma equivocada, altos níveis de FIX registrados pelo laboratório local nesses locais resultaram em doses relativamente menores sendo administradas para estes pacientes.

Todavia, somente 1 desses 3 pacientes apresentou sangramento pós operatório (paciente de n.º 411; epistaxe no dia 5, relatado como um evento adverso, não obstante o recebimento de doses relativamente menores de Repleneine-VF.

Repleneine-VF parece proporcionar um bom controle hemostático em pacientes com hemofilia B que se submeteram a cirurgia.

Referências Bibliográficas:

Use of a High Purity Factor IX (FIX) Concentrate in Surgery; JM Lee, CH Dash, R Chernova, T Baglin, P Collins, M Serban, C Hay, M Matysiak, V Mitchell, O Plyusch, L Serban, O Stasyshyn. Poster presentation P-M-159 at ISTH 2007.

d) Estudo aberto para avaliar a segurança e eficácia do uso de Repleneine-VF em infusão contínua em pacientes que se submeteram a grande cirurgia.

Neste estudo houve 9 respostas (90%) classificadas como “excelente” com respeito à questão relacionada ao controle e prevenção de sangramento com o Repleneine-VF, e 1 dos pacientes não teve a sua resposta registrada. O valor médio para a recuperação do FIX foi de 0,0153 U.I./mL por U.I./Kg (95% CI 0,0132 para 0,0174 U.I./mL por U.I./Kg). Depois da cirurgia, existiram apenas 2 ocasiões quando os valores de FIX estavam abaixo do nível limite de 0,5 U.I./mL, uma delas no dia 8 e a outra no dia 15 e ambos desses valores foram registrados depois do término da infusão contínua. Durante o tratamento com a infusão contínua, os valores de Fator IX foram mantidos acima de 50% do nível limite de 0,5 U.I./mL, demonstrando um gerenciamento efetivo com a infusão contínua.

O *clearance* de fator IX foi ótimo no dia 1; isto ocorreu provavelmente porque mais Fator IX estava sendo utilizado para atingir a hemostase. Há uma mudança drástica no *clearance* do dia 1 para o dia 2, mas do dia 2 em diante há um decréscimo mais gradual do *clearance* em direção aos níveis normais, o que já era esperado e em geral acordo com outros concentrados de Fator IX.

Este estudo mostrado que Repleneine-VF pode ser utilizado com sucesso para gerenciar a hemostase em pacientes com hemofilia B que se submeteram a grande cirurgia. Existe provavelmente um tempo limite para o qual este método de administração pode ser razoavelmente utilizado pós-operação, e que pode estar relacionado com o aumento da mobilidade dos pacientes e com o tempo de enfermaria requerido com o aumento da mobilidade.

Referências Bibliográficas:

- 1) Manucci PM et al. Thrombin generation is not increased in the blood of Haemophilia B patients after the infusion of a purified Factor IX concentrate. Blood 1990; 76; 2540-5.
- 2) Bloom AL. Inherited Disorders of Blood Coagulation. In Bloom AL, Thomas DP (Eds). 1987; 393-437.
- 3) McMillan CW, Webster WP, Roberts HR, Blythe WB. Continuous intravenous infusion of Factor IX in classic haemophilia. Br J Haematol 1970;18; 659-67.
- 4) Bona RD, Weinstein RE, Weisman SJ, Bartolomeo A, Rickles FR. The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of haemophilia. Am J Hematol 1980; 32; 8-13.
- 5) Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of Factor IX in patients with Haemophilia B. Br J Haematol 1992; 82; 729-34.
- 6) Weinstein RE, Bona RD, Rickles FR. Continuous infusion of monoclonal antibody-purified Factor IX. Am J Hematol 1991; 36; 211-2.
- 7) Hathaway WE, Christian MJ, Clarke SL, Hasiba U. Comparison of continuous and intermittent Factor IX concentrate therapy in Haemophilia B. Am J Hematol 1984; 17; 85-8.
- 8) Karch FE, Lasagna L. Adverse Drug Reactions: A Critical Review. JAMA 1975; 234; 1236-1241.
- 9) Schulman S et al. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery. Haemophilia 1999; 5; 96-100.

- 10) Poon M-C Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully M-F. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost* 2002; 87:431-5.
- 11) White II GC, Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC, Bergman GE, the Mononine Study Group. Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B. *Thromb Haemost* 1995; 73:779-84.
- 12) Kim HC, McMillan CW, White GC, Bergman GE, Saidi P. Clinical experience of a new monoclonal antibody purified factor IX: half-life, recovery and safety in patients with hemophilia B. *Sem Hematol* 1990; 27 (2, Suppl 2 (April)): 30-35.
- 13) Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissinger CA, Seremetis SV, Broder M, Mueller-Velten G, Schwartz BA for the Mononine Comparison Study Group. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion* 2002;42:190-197.
- 14) Bjorkman S, Folkesson A, Berntorp E. In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra and interindividual variance in a clinical setting. *Haemophilia* 2007; 13:2-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O fator IX é uma glicoproteína de cadeia simples, com massa molecular de, aproximadamente, 60.000.

É um fator de coagulação sanguínea dependente de vitamina K e sintetizado no fígado.

O fator IX é ativado pelo fator XIa, na via intrínseca da cascata de coagulação, e pelo complexo fator VII / fator Tecidual / fator VIIa. O fator IX ativado, em combinação de fator VIII ativado, ativa o fator X. Isto resulta, definitivamente, na conversão da protombina em trombina. A trombina então converte o fibrinogênio em fibrina e, então, um coágulo pode ser formado.

A atividade do fator IX é extremamente reduzida em pacientes com hemofilia B e, portanto, uma adequação da terapia é necessária.

Farmacocinética

A infusão de fator IX em pacientes com hemofilia B resulta na recuperação de 70% da atividade do fator IX plasmático.

O efeito é atingido entre 10 a 30 minutos, após a administração intravenosa. A meia-vida plasmática de fator IX é de 16 a 30 horas, com uma média de 24 horas. Sua meia-vida de distribuição está entre 3 a 6 horas, e a de eliminação, entre 18 a 32 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Replenine-VF não deve ser administrado em pacientes com Coagulação Intravascular Disseminada (CID), ou em pacientes que sofram de doenças hepáticas agudas. Pacientes com falhas de função hepática necessitam monitorização quanto ao aparecimento de sinais de CID.

O uso de Replenine-VF também não é adequado no tratamento de pacientes que possuam inibidores de fator VIII, no tratamento da reversão da anticoagulação oral e para a correção de defeitos de fator de coagulação em pacientes com doenças hepáticas.

Hipersensibilidade em relação à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com deficiência congênita de fator IX podem, em casos raros, desenvolver anticorpos ao fator IX após tratamento, os quais diminuem a eficácia clínica do produto. Pacientes sob tratamento com Replenine-VF devem ser monitorados como procedimento de rotina. Falhas no alcance de respostas clínicas podem indicar o desenvolvimento de anticorpos para fator IX.

Pacientes que serão submetidos a grandes cirurgias devem ser submetidos previamente a testes para identificação de anticorpos de fator IX. A presença destes anticorpos no plasma do paciente requer uma reavaliação clínica.

Se possível, ensaios com fator IX devem ser realizados antes e depois da infusão, particularmente, no primeiro curso do tratamento. É recomendado o acompanhamento dos pacientes, nos quais o tratamento com Replenine-VF esteja sendo administrado pela primeira vez, para se

obter confirmação de ausência de infecção viral. Recomenda-se que os pacientes a serem tratados com Replenine-VF e que não apresentem imunidade prévia a Hepatite A e Hepatite B, recebam vacina contra a Hepatite A e Hepatite B, antes de iniciarem o tratamento.

Tratamentos com Replenine-VF produzem uma redução significativa no risco de ocorrência de trombose ou Coagulação Intravascular Disseminada (CID).

Para garantir o sucesso do tratamento, utilizar apenas a agulha-filtro que acompanha Replenine-VF para a reconstituição do mesmo.

Após a reconstituição, a solução deve se apresentar límpida, sem partículas em suspensão. Caso ocorra a formação de coágulos ou gel, o produto deve ser descartado.

Replenine-VF deve ser administrado por via intravenosa, após sua reconstituição, em temperatura ambiente (25°C).

Qualquer conteúdo remanescente do produto deve ser descartado.

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco:

- Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não há indicações de que o uso de Replenine-VF diminua a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

- Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Pacientes com deficiência congênita de fator IX podem, em casos raros, desenvolver anticorpos ao fator IX após o tratamento, os quais diminuem a eficácia clínica do produto.

Devido ao risco potencial de complicações tromboembólicas, cuidados especiais devem ser exercidos durante a administração do Replenine-VF em pacientes com histórico de doenças cardíacas coronarianas ou infarto do miocárdio, em pacientes com doenças hepáticas, em pacientes pós-operados, em neonatos ou em pacientes com risco de doenças tromboembólicas ou Coagulação Intravascular Disseminada (CID). Nestes casos, os benefícios devem ser bem avaliados mediante o risco destas complicações.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Replenine-VF não apresenta interações conhecidas com outros medicamentos até o momento. Entretanto, é aconselhável não misturá-lo a outros medicamentos, líquidos de infusão ou sangue.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Replenine-VF deve ser conservado em sua embalagem original, sob temperatura entre 2°C e 8°C, protegido da luz. Não congelar.

O prazo de validade de Replenine-VF é de 36 meses após a data de fabricação (vide rótulo e cartucho).

Após a reconstituição utilizar a solução de Replenine-VF dentro do período de uma hora.

Qualquer conteúdo remanescente do produto deve ser descartado.

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

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

Após aberto, válido por 1 hora.

Replenine-VF é um pó liofilizado branco, friável e bastante higroscópico, que deve ser reconstituído em água para injetáveis, fornecido junto com o produto. Não usar a água se houver partículas em suspensão ou se estiver com o prazo de validade vencido. Não injetar no paciente somente a água para injetáveis.

Os frascos-ampolas de Replenine-VF e de água para injetáveis, devem estar a uma temperatura entre 20°C e 30°C, antes de serem removidos os lacres. Remover os lacres destes frascos-ampolas e limpar os batoques com algodão embebido em álcool.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Reconstituir o Replenine-VF utilizando um dos métodos conforme abaixo:

Reconstituir o produto com água para injetáveis, fornecida (2,5 mL ou 5 mL para 250 UI, 5 mL ou 10 mL para 500 UI e 10 mL ou 20 mL para 1000 UI). Não utilizar água se estiverem sinais de materiais particulados visíveis. Não injetar apenas água para injetáveis no paciente.

Os frascos do pó liófilo e da água para injetáveis, devem estar entre 20°C e 30°C, antes de remover o “flip-off”.

O produto pode ser dissolvido de duas maneiras usando o Conjunto de Reconstituição:

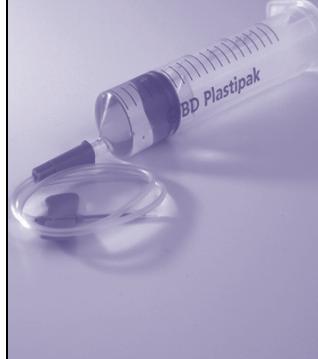
(A) Dissolver todo o volume ou

(B) Dissolver metade do volume

(A) Dissolver todo o volume

O dispositivo de transferência é fornecido com o produto para o uso fácil e seguro.

	Etapa 1 <ul style="list-style-type: none"> • Remova o lacre do frasco do produto e limpe a tampa de borracha com um algodão embebido de álcool. • Repetir este passo para o frasco de água estéril. • Remova a tampa da embalagem do conjunto de reconstituição, mas não retire o dispositivo da embalagem. 		Etapa 4 <ul style="list-style-type: none"> • A água estéril será sugada para o frasco do produto pelo vácuo nele contido. • Rodar lentamente o frasco para fazer o produto se misturar completamente. Não agite o frasco. • Uma solução clara ou levemente perolada deve ser obtida, normalmente em cerca de 2 a 2 e meio minutos (máximo de 5 minutos).
	Etapa 2 <p>Conecte a parte azul do dispositivo no frasco de diluente, remova a tampa de embalagem que recobre a parte transparente do conjunto de reconstituição.</p>		Etapa 5 <ul style="list-style-type: none"> • Separe o frasco de água vazio e a parte azul da parte clara desenroscando no sentido antihorário. • Empurre o ar de dentro da seringa empurrando o êmbolo para o volume necessário de água a ser adicionado. • Conecte a seringa ao filtro branco. • Retire a quantidade adequada do frasco.

	<p>Etapa 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vire o frasco de água de cabeça para baixo com o aparelho ainda conectado. • Coloque a extremidade transparente do conjunto de reconstituição sobre o frasco do liófilo e empurre para baixo até a agulha penetrar na rolha de borracha e encaixar-se em seu lugar. 		<p>Etapa 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immediatamente inverta o frasco da solução; • Desconecte a seringa preenchida do dispositivo; • O produto está agora pronto para administração. Siga as práticas de segurança normais para administração. • Use o produto imediatamente após reconstituição, o produto não deve ser armazenado.
---	--	--	--

Nota: Se você tem que usar mais do que um frasco para fazer sua dose requerida, repetir os Passos 1 a 6.

O Conjunto de Reconstituição fornecido com produto é estéril e não pode ser utilizado mais do que uma vez. Quando o processo de reconstituição é completado, descartar corretamente o conjunto de reconstituição.

(B) Dissolver metade do volume

Primeiramente remover a tampa do produto Replenine-VF e limpar a topo da borracha com swab com álcool. Repetir este procedimento para o frasco de água estéril.

Para usar o conjunto de reconstituição para dissolver metade do volume de Replenine-VF, primeiro é necessário remover e descartar metade do volume de água do frasco de água estéril.

- Perfure a borracha do frasco de água estéril com uma agulha e seringa e retire metade do volume da água estéril;
- Verifique a quantidade correta. A agulha e a seringa contendo a água pode agora ser seguramente descartadas na caixa apropriada;
- A água estéril remanescente no frasco será utilizada para reconstituição (metade do volume original);
- Para completar o processo de dissolução, siga as etapas do quadro acima da seção A.
- O produto então estará pronto para administração.

Qualquer produto não utilizado ou resto de material deve ser disposto de acordo com os requerimentos locais.

A solução deve ser clara e levemente opalescente. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos. Produtos reconstituídos devem ser visualmente inspecionados para material particulado e descoloração antes da administração.

Embora seja improvável que o medicamento provoque efeitos colaterais, a dose, especialmente a primeira dose, deve ser administrada lentamente, a uma velocidade de, aproximadamente, 3mL por minuto.

A solução não deve ser armazenada e sua infusão intravenosa deve ser administrada no prazo de uma hora a partir de sua reconstituição.

Replenine-VF deve ser administrado quando o primeiro sinal de sangramento ocorrer e a administração deve ser repetida sempre que necessário estancar o sangramento. Cada caso deve ser individualmente monitorado e constantemente avaliado segundo as condições e reações do paciente.

Posologia:

A dose necessária e a duração do tratamento dependem da lesão a ser tratada. Se a elevação da concentração do fator IX no plasma, após a administração do concentrado, for expressa em Unidades Internacionais (U.I.) por 100 mL de plasma e a dose total administrada em U.I./Kg de peso corporal for calculada, a resposta é definida como segue:

$$\text{Resposta} = \frac{\text{Elevação do fator IX plasmático (U.I. por 100 mL de plasma)}}{\text{Dose (em U.I./kg de peso corporal)}}$$

O cálculo da dosagem necessária de fator IX é baseado em estudos clínicos onde 1 U.I. de Replenine-VF por Kg de peso corporal aumenta o nível plasmático, em média, 1,3% do normal. Entretanto, a dose necessária pode ser assim determinada:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Dose necessária} & = & \text{peso corporal} & \times & \text{Concentração plasmática} & \times & 0,8 \\ (\text{U.I.}) & & (\text{Kg}) & & \text{desejada} & & \end{array}$$

Um valor plasmático baixo pode indicar que o plasma do paciente contém anticorpos para o fator IX, devendo-se realizar os testes apropriados para esta detecção.

Se a concentração plasmática desejada ou a resposta clínica não são alcançadas, uma dose extra deve ser administrada no mesmo dia. Os níveis de dose na tabela abaixo são apenas um guia aproximado, já que há variações consideráveis entre os pacientes. É comum administrar o conteúdo total de todos os frascos envolvidos na formação da dose calculada. Se um tratamento mais longo for necessário, as doses podem ser repetidas a cada intervalo de 8 a 12 horas, ou diariamente, para manter a concentração desejada de fator IX no plasma.

A tabela abaixo indica os níveis de fator IX para hemostase em várias circunstâncias:

Lesão	Concentração plasmática desejada de fator IX imediatamente após a infusão (U.I. por 100 mL)	Dose inicial de Replenine-VF (U.I./kg de peso corporal)
Hemartrose espontânea secundária e hematoma muscular	30	25
Hemartrose, hematoma muscular e hematúrias graves, cirurgias secundárias (ex.: extrações dentárias, artrotomia, etc.)	30 a 50	25 a 50
Grandes cirurgias e hematomas em situações potencialmente perigosas	Veja a seguir:	Veja a seguir:

Dose Infantil:

Nos casos de crianças, uma dose de 1 U.I./Kg possibilitará um aumento reduzido.

Dose em grandes cirurgias:

O hospital que realiza grandes cirurgias deverá contar com o laboratório para testes de fator IX, a fim de verificar a resposta do paciente ao tratamento. O plasma do paciente deverá ser submetido também a testes de identificação de anticorpo para fator IX, antes da cirurgia.

Na ausência de anticorpos, uma dose pré-operatória de 50 a 75 U.I./Kg de peso corporal é administrada para aumentar o nível plasmático de fator IX para um valor igual ou superior a 50 U.I. por 100 mL de plasma.

Durante os primeiros dias após a operação, a concentração plasmática de fator IX é controlada, e doses adicionais, normalmente inferiores à dose inicial, podem ser administradas, quando necessário, a cada 12 ou 24 horas, de forma que a concentração não sofra uma redução para valores



inferiores a 50 U.I. por 100 mL de plasma. Após os primeiros dias, a frequência das doses poderá ser reduzida. O curso de tratamento é normalmente mantido por um período igual ou superior a 10 dias.

O tratamento de pacientes com anticorpos para o fator IX está fora do escopo destas observações.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Caso ocorra qualquer tipo de reação adversa, esta deverá ser controlada cessando a infusão, seguida de terapia específica para tais reações.

Os seguintes sintomas foram registrados, em casos raros: dor de cabeça, náuseas e vômitos, confusão mental, respiração curta, flatulência, anorexia, ganho de peso e inchaço do abdômen.

Pode ocorrer desenvolvimento de anticorpos para Fator IX com o uso de Replenine-VF.

O risco de episódios tromboembólicos em intervenções cirúrgicas, depois da administração de Replenine-VF, é grande.

Os solventes orgânicos (Tri-n-Butil-Fosfato-TNBP) e o detergente (Polissorbato 80), utilizados na fabricação de Replenine-VF, inativam os vírus lipídio-encapsulados, tais como vírus de Hepatite B, Hepatite C e AIDS, com alta eficiência. A etapa de filtração assegura a eliminação de vírus não encapsulados, especialmente vírus da Hepatite A e parvovírus, proporcionando um aumento na segurança de seus usuários.

Apesar da combinação de inativação/remoção viral, utilizada na produção de Replenine-VF, associada aos testes para Hepatite B, Hepatite C e AIDS, feitos nos doadores de sangue e produto final, para diminuir a probabilidade de contaminação viral deste produto, não se pode excluir completamente a possibilidade da transmissão de doenças infecciosas através de hemoderivados humanos. Isto também se aplica a patógenos de origem até agora desconhecida.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Se a dose administrada for superior à indicada, interromper a infusão. O uso de altas doses de fator IX, no passado, foi relacionado com casos de infarto do miocárdio, Coagulação Intravascular Disseminada (CID), trombose venosa e embolismo pulmonar. Entretanto, nos casos de superdosagem, o risco de CID e trombose aumenta principalmente em pacientes suscetíveis a essas complicações.

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

III) DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Registro no M.S. n.º: 1.2361.0004

Responsável Técnico:

Lenita A. Alves Gnochi CRF-SP: 14.054

Fabricado por:

BPL – Bio Products Laboratory Limited

Elstree – Reino Unido

Importado e Distribuído com Exclusividade por:

Meizler UCB Biopharma S.A.

Endereço: Al. Araguaia, 3833 - Tamboré



CEP.: 06455-000 - Barueri - SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

Nº lote, data de fabricação e validade: vide embalagem externa.

Logo do SAC: 0800-166616



0302001049 R2 Rev. Dezembro 2013

Histórico de alteração para bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Submissão atual	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2013	13/12/2013	NA
Notificação de Alteração de Texto de Bula	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/12/2013	17/12/2013	III) DIZERES LEGAIS Correção do nome da cidade, onde está localizada a empresa fabricante.