

## VENTIA

Alfa-1 Antitripsina Humana, também conhecida como Inibidor de Proteinase Alfa-1

### INFORMAÇÕES AOS PACIENTES

#### Composição

Solução de 50 ml para infusão intravenosa. Contém Alfa-1 Antitripsina Ativa a 2% em uma solução salina tamponada em fosfato.

#### 1 – Como esse medicamento funciona?

VENTIA possui a enzima Alfa-1 Antitripsina ativa utilizada para pessoas portadoras de deficiência de Alfa-1 Antitripsina. Alfa-1 Antitripsina é uma enzima produzida por células hepáticas para proteger as elastinas (substâncias proteicas responsáveis pela estruturação de diversos órgãos, principalmente os pulmões) contra agressões causadas por enzimas elastases produzidas pelo corpo ou por agentes agressores. Pessoas portadoras de deficiência de Alfa-1 Antitripsina nascem com uma alteração genética e produzem quantidades desta enzima insuficientes para proporcionar proteção contra as agressões. Com essa deficiência, as elastases não são inativadas e atacam as elastinas pulmonares, gerando enfisema pulmonar nestas pessoas.

VENTIA contém Alfa-1 Antitripsina ativa que, quando aplicada, pode elevar a concentração sanguínea de Alfa-1 Antitripsina e inativar a elastase, reduzindo os efeitos agressores destas enzimas.

#### 2 – Para que esse medicamento é indicado?

O VENTIA é indicado para terapia de reposição e manutenção de indivíduos que possuem deficiência congênita de Alfa-1 Antitripsina com enfisema clinicamente demonstrável.

#### 3 – Quando não devo usar esse medicamento?

VENTIA não deve ser administrado a indivíduos com deficiência seletiva de IgA com anticorpos demonstráveis ou indivíduos com histórico de sensibilidade a proteínas plasmáticas, já que tais indivíduos podem apresentar reações graves ou mesmo anafilaxia a IgA.

#### 4 – O que devo saber antes de usar este medicamento?

##### Advertência:

##### Hipersensibilidade a IgA

VENTIA pode conter traços de IgA. Pacientes com deficiência seletiva ou grave de IgA e que possuem anticorpos de IgA detectados possuem um risco maior de desenvolver hipersensibilidade grave e reações anafiláticas. Monitore constantemente os sinais vitais e observe o paciente atentamente durante a infusão. **SE HAVER REAÇÕES ANAFILÁTICAS OU REAÇÕES ANAFILATOÍDES GRAVES, DESCONTINUE A INFUSÃO IMEDIATAMENTE.** Tenha disponível epinefrina e outras terapias de suporte adequadas para o tratamento de qualquer reação anafilática ou anafilatoide aguda.

##### Agentes Infeciosos Transmissíveis

VENTIA é feito de plasma humano. Os produtos do plasma humano podem conter agentes infecciosos, como vírus e, teoricamente, o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD). O risco de que estes produtos contêm agentes infecciosos foi reduzido pela triagem de doadores de plasma sobre a exposição prévia a certos vírus, através de testes relacionados à presença de certas infecções por vírus atuais e através da inativação e/ou remoção de certos vírus. A fonte de plasma (aprovada pelo US-FDA), seleção de doadores, teste e fabricação foram todos determinados a fim de minimizar os riscos ao máximo. Além disso, VENTIA foi tratado durante a fabricação com duas etapas separadas de inativação/remoção viral. – tratamento com Solvente/Detergente (S/D), o qual é designado a fim de inativar quaisquer vírus envelopados em lipídio e a Nanofiltração com filtros de 15 nanômetro a fim de remover vírus.

Apesar destas medidas, o risco de transmissão viral não pode ser totalmente excluído. VENTIA não pode ser administrado sem prescrição médica. O médico deve avaliar os riscos e benefícios do uso deste produto e discutir os riscos e benefícios com o paciente.

##### Precauções:

##### Geral:

- Armazenar VENTIA a 2-8 °C. Não refrigerar uma vez que estiver em temperatura ambiente. Não congelar.
- Administrar somente de forma intravenosa.
- Como qualquer solução coloidal, haverá um aumento no volume plasmático após a administração de VENTIA. Portanto, deve-se tomar cuidado com pacientes que sofram de sobrecarga circulatória.
- VENTIA deve ser administrado isoladamente e não deve ser misturado com outros agentes ou soluções de diluição.
- Após a administração, descarte todos os frascos abertos, solução não utilizada e equipamentos de administração.

##### Uso durante a Gravidez

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com Alfa-1 Antitripsina (Humana), VENTIA. Também não se sabe se VENTIA pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida ou afetar a capacidade de reprodução. O VENTIA deve ser administrado a uma mulher grávida apenas se claramente necessário.

##### Mães Lactantes

Não se sabe se o VENTIA é excretado no leite humano. Devido a muitos medicamentos serem excretados no leite humano, deve-se tomar cuidado quando VENTIA for administrado a uma mulher lactante.

##### Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia na população pediátrica não foram estabelecidas.

##### Uso Geriátrico

Estudos clínicos de VENTIA incluíram 11 indivíduos com 65 anos ou mais de idade. Este número de indivíduos não foi suficiente para determinar se esta população responde de maneira diferente aos indivíduos jovens. Como para todos os pacientes, a dosagem para pacientes geriátricos deve ser adequada a sua situação geral. A segurança e eficácia em pacientes com mais de 65 anos não foram estabelecidas.

#### 5 – Como devo usar este medicamento?

A dose recomendada de VENTIA é de 60 mg por kg de peso corpóreo, administrada como uma infusão intravenosa uma vez por semana em uma taxa que não exceda 0,2 ml/kg de peso corpóreo por minuto. Estudos de variação de dose utilizando parâmetros de eficácia não foram realizados. Não deve ser administrada por via intramuscular.

A dosagem recomendada de 60 mg/kg em uma taxa de 0,2 ml/kg/min leva aproximadamente 15 minutos para ser administrada.

#### Características Organolépticas:

Inspeccione produtos injetáveis visualmente para se verificar a presença de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitirem.

#### Posologia

A dose recomendada de VENTIA é de 60 mg por kg de peso corpóreo, administrada como uma infusão intravenosa uma vez por semana.

#### 6 – O que devo fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?

Pacientes que receberam dose excessiva de VENTIA devem ser monitorados clinicamente e com parâmetros biológicos para avaliação de reações adversas.

#### 7 – Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?

Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, VENTIA apresenta o prazo de validade de 30 meses. Nenhum medicamento deve ser utilizado após o término do seu prazo de validade, pois pode ser ineficaz ou prejudicial à saúde.

#### Armazenamento

Armazenar VENTIA a 2-8 °C. Não refrigerar uma vez que estiver em temperatura ambiente. Não congelar.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

#### COMPOSIÇÃO

O VENTIA é apresentado em frascos de 50ml como uma solução salina tamponada em fosfato, com Alfa-1 Antitripsina ativa a 2%, esteril, sem pirogênio, clara e incolor a levemente verde.

Cada frasco contém, no mínimo, 80% de molécula da Alfa-1 Antitripsina ativa. O conteúdo de sódio é de aproximadamente 150mEq/l e o conteúdo de cloreto de aproximadamente 7mg/ml. Pequenas quantidades de proteínas plasmáticas humanas podem também estar presentes.

#### DESCRIÇÃO

VENTIA é uma preparação líquida de Alfa-1 Antitripsina humana esteril pronta para uso. A solução contém Alfa-1 Antitripsina ativa a 2% em uma solução salina tamponada em fosfato. A atividade específica de VENTIA é de  $\geq 0,7$  mg de Alfa-1 Antitripsina funcional por mg de proteína total. Pelo menos 90% da Alfa-1 Antitripsina no VENTIA está em sua forma monomérica conforme medido através de cromatografia de exclusão por tamanho.

VENTIA é preparado a partir do plasma humano obtido de centros de coleta de plasma autorizados nos Estados Unidos através de uma versão modificada do processo de destilação fracionada por etanol frio e a Alfa-1 Antitripsina é então purificada usando métodos cromatográficos.

As unidades de plasma individuais usadas na produção de VENTIA são testadas utilizando-se teste serológico autorizado pelo FDA para detectar a presença de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e anticorpos do vírus da hepatite C (HCV) e os vírus da imunodeficiência humana tipos 1 e 2 (HIV-1/2), bem como utilizando-se o Teste de Ácido Nucleico (TAN) autorizado pelo FDA para a detecção de HCV e HIV-1. Cada unidade de plasma deve ser não reativa (negativa) em todos os testes. O plasma também é testado através dos procedimentos do TAN durante o processo de fabricação para a presença de parvovírus B19 e o limite para o DNA de B19 em cada pool de fabricação é determinado a não exceder  $10^4$  UI por ml. A fim de reduzir o risco de transmissão viral, o processo de fabricação de VENTIA inclui duas etapas especificamente designadas para remover vírus inativos. A primeira destas etapas é a Nanofiltração (NF) através de filtro de 15 nm, o qual é capaz de remover tanto agentes virais envelopados quanto os não envelopados, e a segunda etapa trata-se do tratamento com solvente/detergente (S/D) com uma mistura de fosfato de tri-(n-butil) (TNBP) e Polissorbato 80 (Tween 80), o qual inativa agentes virais envelopados como o HIV, HBV e HCV.

### 1 – RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia dos procedimentos de tratamento com S/D e os procedimentos de nanofiltração na redução de teores virais foi testada utilizando-se uma série de vírus com uma gama de características físico-químicas. Os resultados dos estudos de desafio viral são resumidos na Tabela 1.

#### Tabela 1: Redução Viral Log<sub>10</sub> durante a fabricação de VENTIA

Etapa de Processo	Vírus Envelopados				Vírus não envelopados	
	HIV-1	PRV	BVDV	WNV	HAV	PPV
Nanofiltração	> 5,59	> 5,57	> 5,74	ND	> 4,99	4,04
Tratamento com S/D	> 6,41	> 6,14	> 5,61	> 6,32	N/A	N/A
Fator de Redução Global	> 12,00	> 11,71	> 11,35	> 6,32	> 4,99	4,04

N/A – Não aplicável, o Tratamento com S/D não é relevante para vírus não envelopados.

ND – Não realizado.

HIV-1 Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1

PRV Vírus da Pseudoariva

BVDV Vírus Diarreia Viral Bovina

WNV Vírus do Oeste do Nilo

HAV Vírus da Hepatite A

PPV Parvovírus Suíno

### 2 – CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### FARMACOLOGIA CLÍNICA

##### Mecanismo de Ação

A deficiência de Alfa-1 Antitripsina é um distúrbio crônico autossômico hereditário codominante caracterizado pela redução dos níveis de Alfa-1 Antitripsina no sangue e nos pulmões (1,2). O tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento de enfisema em pacientes com deficiência de Alfa-1 Antitripsina (3). Devido ao fato de que o enfisema afeta muitos, mas não todos os indivíduos com variantes genéticas graves da deficiência de Alfa-1 Antitripsina, a **terapia de reposição com Alfa-1 Antitripsina é indicada somente em pacientes com deficiência de Alfa-1 Antitripsina grave que detectaram clinicamente a presença de enfisema.**

Existem um grande número de variantes fenotípicas da deficiência de Alfa-1 Antitripsina, e nem todas elas estão relacionadas a doenças clínicas. Aproximadamente 95% dos indivíduos com deficiência de Alfa-1 Antitripsina detectada possuem a variante PiZZ, tipicamente caracterizada por níveis séricos de Alfa-1 Antitripsina de <35% do normal. Indivíduos com a variante Pi(nulo)(nulo) não possuem a proteína Alfa-1 Antitripsina em seu soro (2,3). Indivíduos com níveis séricos endógenos de Alfa-1 Antitripsina inexistentes ou baixos, ou seja, abaixo de 11 µm, manifestam um risco significativamente maior de desenvolver enfisema acima do risco da população geral (4,5). Além disso, indivíduos PiSZ, cujos níveis séricos de Alfa-1 Antitripsina variam de aproximadamente 9 a 23 µm possuem um risco moderadamente maior de desenvolver enfisema, independente se seus níveis séricos de Alfa-1 Antitripsina estejam abaixo de 11 µm (6).

A reposição dos níveis de inibidor funcional da protease por meio de infusão intravenosa é um método de terapia para pacientes com deficiência de Alfa-1 Antitripsina. Entretanto, a eficácia da terapia de reposição na progressão de enfisema não foi demonstrada em estudos clínicos randomizados controlados. O objetivo teórico é proporcionar proteção ao trato respiratório inferior por meio da correção do desequilíbrio entre a elastase neutrofílica e os inibidores da protease. Não foi demonstrado em estudos clínicos randomizados controlados adequadamente operados se a terapia de reposição com VENTIA ou qualquer produto a base de Alfa-1 Antitripsina realmente protege o trato respiratório inferior de alterações progressivas enfisematosas. Embora acreditada-se, historicamente, que a manutenção dos níveis de soro sanguíneo de Alfa-1 Antitripsina (medidos antígenicamente) abaixo de 11 µm forneça proteção antineutrofílica terapêuticamente relevante, isso ainda não foi comprovado. Indivíduos com deficiência de Alfa-1 Antitripsina grave apresentaram aumento das concentrações de neutrófilos e de elastase neutrofílica no fluido de revestimento epitelial dos pulmões em comparação com indivíduos PiMM, e alguns indivíduos PiSZ com Alfa-1 Antitripsina acima de 11 µm tiveram enfisema atribuída à deficiência de Alfa-1 Antitripsina. Essas observações ressaltam a incerteza referente ao nível sérico de Alfa-1 Antitripsina terapêutico a ser atingido durante a terapia de reposição.

##### Farmacodinâmica

A administração de VENTIA a pacientes com deficiência de Alfa-1 Antitripsina aumenta o nível da proteína deficiente. Indivíduos normais possuem níveis de Alfa-1 Antitripsina maiores que 22 µm. O benefício clínico de níveis sanguíneos maiores de Alfa-1 Antitripsina elevados com a dose recomendada não foi estabelecido.

##### Farmacocinética

Um estudo prospectivo multicêntrico não controlado aberto foi conduzido em 7 mulheres e 11 homens com deficiência de Alfa-1 Antitripsina, com idades variando de 40 a 69 anos. Indivíduos com deficiência de Alfa-1 Antitripsina congênita receberam doses únicas de VENTIA de 30 mg/kg, 60 mg/kg ou 120 mg/kg. Foram retiradas amostras de sangue para estudo farmacocinético antes e dentro de cinco minutos após a conclusão da infusão, e então, 1 hora, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 3 dias e 7 dias após.

**Os resultados médios dos parâmetros farmacocinéticos no grupo de dosagem de 60 mg/kg são apresentados na Tabela 2. A farmacocinética de VENTIA foi linear na variação de dose de 30-120 mg/kg.**

#### Tabela 2: Parâmetros Farmacocinéticos de Alfa-1 Antitripsina Funcional (dosagem de 60 mg/kg; n=6)

Parâmetro Farmacocinético	Grupo de Dose de 60 mg/kg
Meia-vida Terminal (h)	111 ± 33
Área sob a curva (0-168 h) (mg/h/ml)	89 ± 10
Clearance (ml/h/kg)	0,68 ± 0,1
Volume de Distribuição (l)	3,2 ± 0,3

\*Qualquer avaliação da relevância clínica de meia-vida neste estudo deve ser considerada com cautela, devido à curta duração da amostra de sangue.

### TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

Devido aos reagentes solventes e detergentes, TnBP e Tween 80, utilizados no procedimento de inativação viral, não são esperados efeitos toxicológicos, já que os níveis residuais são menores que 5 e 20 ppm, respectivamente.

#### Carcinogênese, Mutagênese e Danos à Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de longo prazo em animais para avaliar a carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade.

#### Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

VENTIA foi avaliado em dois estudos de toxicologia geral de dose única em ratos Sprague-Dawley e Coelho Branco Neozelandeses e um estudo de dose repetida em Coelho Branco Neozelandeses.

Nos estudos de dose única, uma dose intravenosa de 0, 60 e 600 mg/kg (coelhos) ou 640 mg/kg (ratos) foi administrada e os animais foram observados por 14 dias. Não houve alterações no peso corpóreo, química clínica, hematologia e patologias gerais que poderiam ser atribuídas à administração de VENTIA.

No estudo de dose repetida, Coelho Branco Neozelandeses receberam diariamente 300 mg/kg de VENTIA por 5 dias consecutivos. Os animais foram monitorados quanto a alterações nos sinais clínicos, peso corpóreo, química clínica, hematologia, necropsia e histopatologia no dia 1 ou 14 após a última administração. Um aumento de neutrófilos na média do grupo foi medido no 1º dia após a última administração de VENTIA. Foi observada recuperação após 14 dias.

### 3 - DADOS CLÍNICOS E REAÇÕES ADVERSAS

#### ESTUDOS CLÍNICOS

Um estudo de Fase II/III randomizado duplo-cego com um cruzamento parcial foi conduzido a fim de comparar VENTIA a uma preparação comercialmente disponível de Alfa-1 Antitripsina em 50 indivíduos com deficiência de Alfa-1 Antitripsina. Os objetivos do estudo foram demonstrar que a farmacocinética Alfa-1 Antitripsina antigênica e/ou funcional do VENTIA não é inferior àquela do produto de comparação, a fim de determinar se VENTIA mantém os níveis plasmáticos antígenicos e/ou funcionais em ao menos 11 µm (57 mg/dL) e comparar os níveis mínimos de Alfa-1 Antitripsina (antigênica e funcional) ao longo de 6 infusões.

Para inclusão no estudo, foi exigido que os pacientes sofressem de doença pulmonar relacionada à deficiência de Alfa-1 Antitripsina e tivessem alelos "em perigo" associados com níveis plasmáticos de Alfa-1 Antitripsina de < 11 µm. Foi exigido aos indivíduos que já estivessem recebendo terapia de Alfa-1 Antitripsina que passassem por um período de desintoxicação da Alfa-1 Antitripsina exógena de 5 semanas antes da dosagem.

Cinquenta indivíduos receberam VENTIA (33 indivíduos) ou o produto de comparação (17 indivíduos) em uma dose intravenosa semanal de 60 mg/kg por 12 semanas consecutivas. Da semana 13 a semana 24, todos os indivíduos receberam semanalmente, de forma aberta, infusões de VENTIA em dose de 60 mg/kg.

Os níveis mínimos de Alfa-1 Antitripsina funcional e antigênica foram medidos antes do tratamento, na linha basal e durante o estudo até a semana 24. Os valores medianos mínimos de Alfa-1 Antitripsina das semanas 7-12 nos indivíduos que receberam VENTIA foi de 14,5 µm (variação: 11,6 a 18,5 µm) de Alfa-1 Antitripsina antigênica e 11,8 µm (variação: 8,2 a 16,9 µm) de Alfa-1 Antitripsina. Onze de 33 indivíduos (33,3%) que receberam VENTIA tiveram níveis médios de Alfa-1 Antitripsina funcional em estado estacionário abaixo de 11 µm. VENTIA demonstrou não ser inferior ao produto de comparação.

Os níveis séricos mínimos de Alfa-1 Antitripsina aumentaram substancialmente em todos os indivíduos na semana 2 e foram comparativamente estáveis durante as semanas 7 a 12. Todos os indivíduos que receberam VENTIA tiveram níveis séricos mínimos médios de Alfa-1 Antitripsina maiores que 11 µm durante as semanas 7-12.

Um subconjunto de indivíduos em ambos os tratamentos (n = 7 para ambos) que receberam VENTIA passaram por lavagem broncoalveolar (LBA) e demonstrou-se níveis aumentados de Alfa-1 Antitripsina antigênica e Alfa-1 Antitripsina – complexos de elastase neutrofílica no fluido de revestimento epitelial nas semanas 10-12 em relação aos níveis observados na linha basal, demonstrando a capacidade do produto em atingir os pulmões. Planeja-se realizar um estudo adicional a fim de avaliar as alterações nos níveis de Alfa-1 Antitripsina funcional no fluido de revestimento epitelial após a administração de VENTIA e um produto

controle de Alfa-1 Antitripsina.

A eficácia clínica de VENTIA quanto à influência no decorso do enfisema pulmonar ou na frequência, duração ou gravidade das exacerbações pulmonares não foi demonstrada em estudos clínicos randomizados controlados.

Um estudo cruzado prospectivo randomizado duplo-cego controlado ativamente foi conduzido nos Estados Unidos em trinta indivíduos saudáveis (23 [77%] homens e 7 [23%] mulheres; idade média de 24 anos [variação: 19 a 61 anos]), em que cada um recebeu 2 infusões de VENTIA em uma dosagem de 60 mg/kg. O objetivo do estudo foi avaliar a segurança e tolerabilidade de VENTIA em uma taxa de infusão intravenosa de 0,2 ml/kg/min. No dia 1, 15 indivíduos receberam VENTIA a 0,04 ml/kg/min com uma administração simultânea de placebo (2,5% de albumina humana em solução salina normal, com a finalidade de camuflar a infusão) a 0,2 ml/kg/min (Coorte 1), e 15 indivíduos receberam VENTIA a 0,2 ml/kg/min com uma administração simultânea de placebo a 0,04 ml/kg/min (Coorte 2). Duas semanas depois (dia 15), os 15 indivíduos na Coorte 1 receberam a segunda infusão de VENTIA a 0,2 ml/kg/min com uma administração simultânea de placebo a 0,04 ml/kg/min, e os 15 indivíduos na Coorte 2 receberam VENTIA a 0,04 ml/kg/min com uma administração simultânea de placebo a 0,2 ml/kg/min. Não foram medidas a eficácia e a exposição (Alfa-1 Antitripsina antigênica e funcional) neste estudo.

## REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns relacionadas ao medicamento consideradas pelo investigador como, ao menos possivelmente, relacionadas à administração de VENTIA em uma frequência de > 0,5% das infusões em estudos clínicos foram dor de cabeça e infecção do trato respiratório superior.

### Experiência dos Estudos Clínicos

Devido ao fato de que os estudos clínicos são conduzidos sob uma ampla variedade de condições, as reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas a proporções de outros estudos clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as proporções observadas na prática clínica.

Um total de 65 indivíduos recebeu tratamento intravenoso com VENTIA em dois estudos clínicos, ambos realizados nos Estados Unidos. Três indivíduos participaram de ambos os estudos. No entanto, devido a grande diferença de tempo entre os estudos (> 5 anos) e diferenças fundamentais nos desenhos dos estudos, cada estudo foi analisado separadamente sem excluir esses três indivíduos que participaram de ambos os estudos da análise. Assim, a segurança e eficácia de VENTIA fazem referência a todos os 18 indivíduos do estudo de Fase I e de todos os 50 indivíduos que receberam VENTIA em um estudo de Fase II/III, em um total de 68 indivíduos, representando 65 indivíduos únicos.

Em um estudo de Fase I, aberto, não paralelo, com escalonamento de dose, 18 indivíduos receberam uma infusão única de VENTIA em uma dosagem de 30, 60 ou 120 mg/kg.

Em um estudo de Fase II/III, randomizado, duplo-cego de controle ativo, 50 indivíduos foram agendados para receber infusões semanais de VENTIA ou do produto de Alfa-1 Antitripsina comparador, em uma dosagem de 60 mg/kg totalizando 12 doses, após as quais todos os indivíduos que permaneceram no estudo foram tratados por outras 12 semanas, dessa vez somente com VENTIA.

De maneira geral, 17 indivíduos receberam 12 doses e 21 indivíduos receberam 24 doses de VENTIA durante o estudo. Onze indivíduos receberam 22 ou 23 doses e um indivíduo não recebeu qualquer tratamento com VENTIA durante as 12 últimas semanas do estudo.

A população tratada com VENTIA nestes dois estudos tinham 40-74 anos de idade, 54% eram homens, 100% eram caucasianos e sofriam de deficiência de Alfa-1 Antitripsina congênita com comprovação clínica de enfisema.

As Tabelas 3 e 4 comparam as reações adversas reportadas durante as 12 semanas iniciais (porção duplo-cego) do estudo de Fase II/III ocorridas em todos os indivíduos tratados com VENTIA com as reações no grupo de controle concomitante tratado com o produto de comparação. A Tabela 5 compara a frequência de reações adversas conforme porcentagem de todas as infusões dos grupos tratados com VENTIA e o produto de comparação ao longo de todo o período do estudo.

**Tabela 3: Número de Indivíduos/Infusões/ Reações Adversas<sup>1</sup> Ocorridas durante as Primeiras 12 Semanas de Tratamento**

	VENTIA	Produto Comparador
Nº de indivíduos tratados	33	17
Nº de infusões	393	190
Nº de indivíduos com reações adversas <sup>1</sup> sérias	1 (3%)	1 (6%)
Nº de indivíduos que tiveram uma reação adversa (%)	22 (67%)	15 (88%)
Nº de reações adversas <sup>1</sup> (% de todos os eventos adversos)	47 (67%)	39 (85%)

<sup>1</sup> Uma reação adversa é qualquer evento que satisfaça qualquer dos seguintes critérios: (a) um evento adverso que se inicie dentro de 72 horas após o fim da infusão do produto, ou (b) um evento adverso considerado pelo investigador ou pelo responsável como sendo ao menos possivelmente relacionado à administração do produto, ou (c) um evento adverso para o qual o resultado da avaliação de causalidade seja causa ausente ou indeterminada.

**Tabela 4: Reações Adversas<sup>1</sup> Ocorridas em > 5% dos Indivíduos durante as Primeiras 12 Semanas de Tratamento**

	VENTIA Nº de Indivíduos:33	Produto Comparador <sup>b</sup> Nº de Indivíduos:17
<b>Evento Adverso (EA)</b>	Nº de indivíduos com reações adversas <sup>1</sup> (RA) (porcentagem de todos os indivíduos)	Nº de indivíduos com reações adversas <sup>1</sup> (RA) (porcentagem de todos os indivíduos)
Tosse	3 (9%)	4 (24%)
Infecção do trato respiratório superior	3 (9%)	0 (0%)
Dor de cabeça	3 (9%)	3 (18%)
Sinusite	2 (6%)	1 (6%)
Desconforto torácico	2 (6%)	0 (0%)
Tontura	2 (6%)	0 (0%)
Aumento das enzimas hepáticas	2 (6%)	0 (0%)

<sup>1</sup> Uma reação adversa é qualquer evento que satisfaça qualquer dos seguintes critérios: (a) um evento adverso que se inicie dentro de 72 horas após o fim da infusão do produto, ou (b) um evento adverso considerado pelo investigador ou pelo responsável como sendo ao menos possivelmente relacionado à administração do produto, ou (c) um evento adverso para o qual o resultado da avaliação de causalidade seja causa ausente ou indeterminada.

**Tabela 5: Frequência de Reações Adversas<sup>1</sup> conforme % de todas as infusões (> 0,5%)**

	VENTIA <sup>a</sup> Nº de infusões: 960	Produto de Comparador <sup>b</sup> Nº de infusões: 190
<b>Evento Adverso (EA)</b>	Nº de indivíduos com reações adversas <sup>1</sup> (RA) (porcentagem de todas as infusões)	Nº de indivíduos com reações adversas <sup>1</sup> (RA) (porcentagem de todas as infusões)
Infecção do trato respiratório superior	8 (0,8%)	0 (0%)
Dor de cabeça	6 (0,6%)	3 (1,6%)

<sup>1</sup> Uma reação adversa é qualquer evento que satisfaça qualquer dos seguintes critérios: (a) um evento adverso que se inicie dentro de 72 horas após o fim da infusão do produto, ou (b) um evento adverso considerado pelo investigador ou pelo responsável como sendo ao menos possivelmente relacionado à administração do produto, ou (c) um evento adverso para o qual o resultado da avaliação de causalidade seja causa ausente ou indeterminada.

<sup>a</sup> Durante todo o período de estudo duplo-cego de 24 semanas mais período de estudo aberto

<sup>b</sup> Durante todo o período de estudo duplo-cego de 12 semanas

Durante a porção duplo-cego de 12 semanas do estudo de Fase II/III, 4 indivíduos (12%) tiveram um total de 7 exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) durante o tratamento com VENTIA e 5 indivíduos (29%) tiveram um total de 6 exacerbações de DPOC durante o tratamento com o Produto Comparador. Mais dezessete exacerbações ocorreram em 14 indivíduos (28%) durante o período de estudo aberto de 12 semanas com VENTIA. A proporção geral de exacerbações pulmonares durante o tratamento com ambos os produtos foi de 1,3 exacerbações por indivíduo por ano.

Dois episódios de dor de cabeça foram graves, definidos conforme uma incapacidade para trabalhar ou desempenhar atividades corriqueiras. Um indivíduo teve uma reação adversa séria que surgiu com o tratamento (exacerbação infecciosa de DPOC), considerada possivelmente relacionado ao tratamento com VENTIA devido a sua relação temporal.

Um total de 3 indivíduos (aproximadamente 5%) que receberam VENTIA reportaram urticária, sem consideração ao parecer do investigador quanto à causa.

Testes com marcadores virais de HBV, HCV, HIV-1 e HIV-2 não apresentaram soroconversão durante nenhum dos tratamentos.

Em um estudo com 30 adultos saudáveis, no qual cada indivíduo recebeu 2 infusões de VENTIA em doses de 60 mg/kg de peso corpóreo, em qualquer das 2 taxas de infusão, em um desenho cruzado, um total de 13 reações adversas foram reportadas. Neste estudo, o perfil de segurança de VENTIA quando infundido a 0,2 ml/kg/min foi semelhante àquele quando infundido a 0,04 ml/kg/min. A reação adversa mais comum foi dor de cabeça, ocorrida em 2 [7%] indivíduos que receberam VENTIA a 0,2 ml/kg/min e em 2 [7%] indivíduos que receberam VENTIA a 0,04 ml/kg/min. Nenhuma infusão foi retardada, interrompida ou terminada devido a uma reação adversa. Todas as reações adversas foram moderadas (definidas conforme um desconforto passageiro que não interferiu de maneira significativa no nível normal de função do indivíduo, ou um evento adverso que se solucionou espontaneamente ou que exigiu intervenção terapêutica mínima), e ocorreram durante ou dentro das primeiras 72 horas após a conclusão de uma infusão.

No estudo com os adultos saudáveis, testes com marcadores virais de HBV, HCV, HIV-1, HIV-2, HAV e PVB19 não apresentaram soroconversão.

## EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

As reações adversas abaixo foram identificadas durante

utilizações após a aprovação de VENTIA.

Devido ao fato de que tais reações adversas foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: Dispneia.

Distúrbios Gastrointestinais: Náusea.

Distúrbios Gerais e Problemas no Local de Administração: Fadiga.

## 4 - INDICAÇÕES E USO

Deficiência Congênita de Alfa-1 Antitripsina  
deficiência de Alfa-1 Antitripsina (Humana), VENTIA é indicado para terapia crônica de reposição e manutenção em indivíduos com deficiência congênita de Alfa-1 Antitripsina, também conhecida como Inibidor de Proteinase Alfa-1, e comprovação clínica de enfisema.

## 5 - CONTRAINDICAÇÕES

VENTIA não deve ser administrado a indivíduos com deficiência seletiva de IgA com anticorpos demonstráveis ou indivíduos com histórico de sensibilidade a proteínas plasmáticas, já que tais indivíduos podem apresentar reações graves ou mesmo anafilaxia a IgA.

## ADVERTÊNCIA

### Hipersensibilidade a IgA

VENTIA pode conter traços de IgA. Pacientes com deficiência seletiva ou grave de IgA e que possuem anticorpos de IgA detectados possuem um risco maior de desenvolver hipersensibilidade grave e reações anafiláticas. Monitore constantemente os sinais vitais e observe o paciente atentamente durante a infusão. **SE HOUVER REAÇÕES ANAFILÁTICAS OU REAÇÕES ANAFILACTÓIDES GRAVES, DESCONTINUE A INFUSÃO IMEDIATAMENTE.** Tenha disponível epinefrina e outras terapias de suporte adequadas para o tratamento de qualquer reação anafilática ou anafilatoide aguda.

### Agentes Infecciosos Transmissíveis

VENTIA é feito de plasma humano. Os produtos do plasma humano podem conter agentes infecciosos, como vírus e, teoricamente, o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD). O risco de que estes produtos contenham agentes infecciosos foi reduzido pela triagem de doadores de plasma sobre a exposição prévia a certos vírus, através de testes relacionados à presença de certas infecções por vírus atuais e através da inativação e/ou remoção de certos vírus. A fonte de plasma (aprovaada pelo US-FDA), seleção de doadores, teste e fabricação foram todos determinados a fim de minimizar os riscos ao máximo. Além disso, VENTIA foi tratado durante a fabricação com duas etapas separadas de inativação/remoção viral e tratamento com Solvente/Detergente (S/D), o qual é designado a fim de inativar quaisquer vírus envelopados em lipídio, e a Nanofiltração com filtros de 15 nanômetros a fim de remover vírus.

Apesar destas medidas, o risco de transmissão viral não pode ser totalmente excluído. VENTIA não pode ser administrado sem prescrição médica. O médico deve avaliar os riscos e benefícios do uso deste produto e discutir os riscos e benefícios com o paciente.

**Todas as reações consideradas por um médico possivelmente como tendo sido transmitidas por este produto devem ser reportadas pelo médico ou outro profissional da saúde para Panamerican Medical Supply Suprimentos Médicos Ltda. (SAC 11.4586.5117).**

## PRECAUÇÕES

### Gerar

- Armazenar VENTIA a 2-8 °C. Não refrigerar uma vez que estiver em temperatura ambiente. Não congelar.
- Administrar somente de forma intravenosa.
- Como qualquer solução coloidal, haverá um aumento no volume plasmático após a administração de VENTIA. Portanto, deve-se tomar cuidado com pacientes que sofram de sobrecarga circulatória.
- VENTIA deve ser administrado isoladamente e não deve ser misturado com outros agentes ou soluções de diluição.
- Após a administração, descarte todos os frascos abertos, soluções não utilizadas e equipamentos de administração.

## GRAVIDEZ DE CATEGORIA C

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com Alfa-1 Antitripsina (Humana), VENTIA. Também não se sabe se VENTIA pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida ou afetar a capacidade de reprodução. O VENTIA deve ser administrado a uma mulher grávida apenas se claramente necessário.

## MÃES LACTANTES

Não se sabe se o VENTIA é excretado no leite humano. Devido a muitos medicamentos serem excretados no leite humano, deve-se tomar cuidado quando VENTIA for administrado a uma mulher lactante.

## USO PEDIÁTRICO

A segurança e a eficácia na população pediátrica não foram estabelecidas.

## USO GERIÁTRICO

Estudos clínicos de VENTIA incluíram 11 indivíduos com 65 anos ou mais de idade. Este número de indivíduos não foi suficiente para determinar se esta população responde de maneira diferente aos indivíduos jovens. Como para todos os pacientes, a dosagem para pacientes geriátricos deve ser adequada a sua situação geral. A segurança e eficácia em pacientes com mais de 65 anos não foram estabelecidas.

## 6 – POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de VENTIA é de 60 mg por kg de peso corpóreo, administrada como uma infusão intravenosa uma vez por semana. Estudos de variação de dose utilizando parâmetros de eficácia não foram realizados. Não deve ser administrada por via intramuscular.

A dosagem recomendada de 60 mg/kg leva aproximadamente 15 minutos para a infusão.

## PREPARAÇÃO

- Utilize técnica asséptica.
- Deixe o produto atingir a temperatura ambiente antes da infusão e administre dentro de um período de três horas contadas a partir da introdução no frasco.
- Inspeção o frasco de VENTIA. A solução deve ser clara e de cor transparente a amarelo esverdeado e pode conter algumas partículas de proteínas. Não utilize se o produto estiver turvo.
- O produto é adequado para infusão diretamente a partir do frasco ou, em caso de doses maiores, pode ser agrupado em um recipiente estéril para infusão intravenosa.
- Para agrupar o produto, utilize um spike ventilado com filtro (não fornecido) a fim de retirar a solução do frasco e, então, utilize a agulha com filtro de 5 micra fornecida para transferir a solução para o recipiente de infusão intravenosa.

## MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

- Utilize técnica asséptica.
- Inspeção produtos injetáveis visualmente para se verificar a presença de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitirem.
- Quando infundir diretamente do frasco, utilize um spike ventilado com filtro (não fornecido). Quando agrupar o conteúdo dos frascos em um recipiente estéril de administração intravenosa, utilize um conjunto adequado de administração intravenosa.
- Sempre utilize um filtro em linha de 5 micra (não fornecido) durante a infusão.
- Administre VENTIA dentro de um período de até três horas contadas a partir da introdução no frasco a fim de evitar potenciais efeitos nocivos de qualquer contaminação microbiana inadvertida.
- Administre VENTIA em temperatura ambiente por meio de conjunto adequado de administração intravenosa em uma taxa de até 0,2 ml/kg de peso corpóreo por minuto. A dosagem recomendada de 60 mg/kg leva aproximadamente 15 minutos para ser administrada.
- Monitore atentamente a taxa de infusão durante a administração e observe se não há sinais de reações adversas relacionadas à infusão. Se ocorrerem reações adversas relacionadas à infusão, reduza a taxa ou interrompa a infusão até que os sintomas diminuam. Você então poderá prosseguir com a infusão em uma taxa tolerada pelo paciente.
- Após a administração, descarte todos os frascos abertos, soluções não utilizadas e equipamentos de administração.

## FORMA DE APRESENTAÇÃO

VENTIA está disponível em frascos de vidros estéreis contendo 50 ml de Alfa-1 Antitripsina a 2% em solução salina normal de 50 ml de solução.

## 7 – CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### ARMAZENAMENTO

Armazenar VENTIA a 2-8 °C. Não refrigerar uma vez que estiver em temperatura ambiente. Não congelar.

### PRAZO DE VALIDADE

Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, VENTIA apresenta o prazo de validade de 30 meses. Nenhum medicamento deve ser utilizado após o término do seu prazo de validade, pois pode ser ineficaz ou prejudicial à saúde.

### TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

### NÃO USE MEDICAMENTOS SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

### Venda somente com prescrição médica.

Registro MS Nº 1.3136.0005.001-3

Farmacêutico Responsável: Ricardo Wolff

CRF-SP Nº 25.989

Fabricado por: Kamada Ltda.

Kibutz Beit Kama, M.P. Negev 85325, Israel

Importador por: Panamerican Medical Supply Suprimentos Médicos Ltda.

Rua Vinte e Três de Maio, 790

Lojas 07B e 08B – Vila Sparnelo

13207-070 Jundiaí – SP

C.N.P.J. nº 01.329.816/0001-26

**Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 11 – 4586.5117**

Número de Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validez: Vide Embalagem Externa