

QFITLIA[®]
(fitusirana sódica)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

20 mg/0,2 mL

50 mg/0,5 mL

QFITLIA®
fitusirana sódica

APRESENTAÇÕES

QFITLIA 50 mg solução injetável: Caneta preenchida de uso único com 0,5 mL contendo 50 mg de fitusirana sódica (100 mg/mL): embalagem com 1 caneta.

QFITLIA 20 mg solução injetável: Frasco-ampola de uso único com 0,2 mL contendo 20 mg de fitusirana sódica (100 mg/mL): embalagem com 1 frasco.

USO SUBCUTÂNEO **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

COMPOSIÇÃO

QFITLIA 50 mg

Cada caneta preenchida contém 50 mg de fitusirana (equivalente à 53 mg de fitusirana sódica).

QFITLIA 20 mg

Cada frasco-ampola contém 20 mg de fitusirana (equivalente à 21,2 mg de fitusirana sódica).

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, ácido fosfórico, hidróxido de sódio e água para injeção.

1. INDICAÇÕES

QFITLIA é indicado para profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade com hemofilia A ou B com ou sem inibidores do fator VIII ou IX.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de QFITLIA em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais com hemofilia A ou B com ou sem inibidores foram estabelecidas em dois estudos clínicos:

- Hemofilia A ou B com anticorpos inibitórios: ATLAS-INH (NCT03417102)
- Hemofilia A ou B sem anticorpos inibitórios: ATLAS-A/B (NCT03417245)

Os pacientes nos estudos precursores acima foram transferidos para o estudo de extensão de longo prazo ATLAS-OLE (NCT03754790).

Os estudos clínicos ATLAS-INH e ATLAS-A/B testaram a dose fixa de 80 mg uma vez ao mês de QFITLIA. Devido a eventos trombóticos com essa dose, um regime de dose de QFITLIA baseado nos níveis de antitrombina (AT-DR) com a faixa de atividade alvo de AT entre 15-35% foi implementado no ATLAS-OLE. O AT-DR foi iniciado quando os estudos ATLAS-INH e ATLAS-A/B estavam quase concluídos; portanto, a eficácia do tratamento com QFITLIA AT-DR foi avaliada comparando os dados do tratamento com QFITLIA AT-DR do estudo de extensão de longo prazo ATLAS-OLE com os dados de controle dos estudos ATLAS-INH e ATLAS-A/B. As análises de eficácia foram conduzidas de acordo com o princípio de intenção de tratar (ITT) preservando a randomização nos estudos precursores.

ATLAS-INH

O ATLAS-INH foi um estudo clínico randomizado, multicêntrico e aberto em 57 homens adultos e adolescentes (idade ≥ 12 anos) com hemofilia A ou B com anticorpos inibitórios contra o fator VIII (FVIII) ou fator IX (FIX), que receberam anteriormente tratamento sob demanda (episódico) com agentes *by pass* (BPAs) para sangramento. Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber profilaxia com QFITLIA 80 mg por injeção subcutânea uma vez ao mês (N = 38) ou BPA sob demanda para o tratamento de episódios de sangramento (N = 19) por 9 meses. A dose de 80 mg de QFITLIA não está aprovada devido a um risco aumentado de eventos trombóticos graves, eventos na vesícula biliar (incluindo a necessidade de colecistectomia) e hepatotoxicidade (consulte a Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Dos 57 participantes incluídos, todos apresentavam inibidores; 45 participantes apresentavam hemofilia A e 12 apresentavam hemofilia B. Todos os participantes do estudo eram do sexo masculino. A idade média dos participantes foi de 28,4 anos e 10 (17,5%) participantes tinham 12 a 17 anos de idade. Um total de 68,4% dos participantes eram asiáticos, 28,1% eram brancos, 1,8% eram outros e 1,8% eram de raças múltiplas; 5,3% dos participantes identificados como hispânicos ou latinos e 94,7% identificados como não hispânicos ou latinos. Em geral, as características demográficas e dos pacientes no período basal foram comparáveis entre os pacientes com hemofilia A e B.

ATLAS A/B

O ATLAS A/B foi um estudo clínico randomizado, multicêntrico e aberto em 120 homens adultos e adolescentes (idade ≥ 12 anos) com hemofilia A ou B sem anticorpos inibitórios ao FVIII ou FIX, que receberam anteriormente tratamento sob demanda (episódico) com concentrado de fator de coagulação (CFC) para sangramento. Os participantes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber profilaxia com QFILTIA 80 mg por injeção subcutânea uma vez ao mês (N = 80) ou CFCs sob demanda para tratar episódios de sangramento (N = 40) por 9 meses. A dose de 80 mg de QFILTIA não está aprovada devido a um risco aumentado de eventos trombóticos graves, eventos na vesícula biliar (incluindo a necessidade de colecistectomia) e hepatotoxicidade [consulte Seção 5. Advertências e Precauções].

Dos 120 participantes incluídos, nenhum tinha inibidores; 93 participantes tinham hemofilia A e 27 tinham hemofilia B. Todos os participantes do estudo eram do sexo masculino. A idade média dos participantes foi de 33,8 anos e 14 (11,7%) participantes tinham 12 a 17 anos de idade. Um total de 59,2% dos participantes eram asiáticos, 37,5% eram brancos, 1,7% eram negros ou afro-americanos e 1,7% eram de raças múltiplas; 3,3% dos participantes identificados como hispânicos ou latinos, 90,8% identificados como não hispânicos ou latinos e 5,8% tinham informações de etnia não relatadas. Em geral, as características demográficas e do paciente no período basal foram comparáveis entre os pacientes com hemofilia A e B.

ATLAS-OLE

Um total de 227 participantes foi transferido de dois estudos clínicos (ATLAS-INH e ATLAS-A/B) e ATLAS-PPX, um estudo cruzado em participantes que receberam anteriormente profilaxia com CFC ou BPA, e foram tratados com QFILTIA no ATLAS-OLE. Este estudo de extensão multicêntrico aberto avaliou a segurança e a eficácia a longo prazo do QFILTIA em homens adultos e pediátricos com ≥ 12 anos de idade com hemofilia A ou B, com ou sem anticorpos inibitórios contra FVIII ou FIX. Os pacientes elegíveis receberam inicialmente QFILTIA 80 mg subcutâneo uma vez por mês. O estudo foi alterado para avaliar a eficácia e a segurança do AT-DR. Um total de 213 participantes foi subsequentemente transferido para AT-DR visando a atividade de AT de 15-35%. No regime de dose baseado nos níveis de AT, a dose inicial de QFILTIA foi de 50 mg uma vez a cada dois meses e a administração foi ajustada individualmente com base no nível de atividade de AT utilizando o teste de Antitrombina INNOVANCE. A dose poderia ser aumentada para 50 mg uma vez ao mês ou 80 mg uma vez ao mês, ou diminuída para 20 mg uma vez a cada dois meses ou 20 mg uma vez ao mês, ou o tratamento descontinuado se a atividade AT $< 15\%$ na dose mais baixa. Nenhum paciente necessitou de escalonamento para 80 mg uma vez ao mês para atingir a faixa de AT alvo. A dose necessária para manter a atividade de AT entre 15 e 35% em pacientes que iniciaram a dosagem com 50 mg a cada dois meses foi: 50 mg a cada dois meses (35,8% dos participantes), 50 mg a cada mês (15,7% dos participantes), 20 mg a cada dois meses (30,9% dos participantes) ou 20 mg a cada mês (2,9% dos participantes). Um total de 14,7% dos participantes descontinuou o QFILTIA devido a mais de uma atividade de AT $< 15\%$.

Pacientes com distúrbios de coagulação conhecidos e coexistentes, exceto hemofilia A ou B, aumento do risco de trombose, conforme avaliado pelo histórico de tromboembolismo arterial ou venoso, doença valvular significativa ou fibrilação atrial, ou distúrbio trombofílico coexistente (p. ex., mutação do fator V de Leiden), atividade de AT $< 60\%$ na triagem, contagem de plaquetas $\leq 100.000/\mu\text{l}$, TFG ≤ 45 ml/min (usando a equação MDRD - Modification of Diet in Renal Disease) ou doença hepática clinicamente significativa não foram elegíveis para inclusão.

Dos 227 participantes incluídos, 78 participantes apresentaram inibidores (hemofilia A = 59 e hemofilia B = 19) e 149 participantes não apresentaram inibidores (hemofilia A = 115 e hemofilia B = 34). Todos os pacientes no estudo eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 29,7 anos e 39 (17,2%) pacientes tinham 12-17 anos de idade. A maioria dos pacientes era asiática (52,9%) ou branca (41%). Em geral, as características demográficas e dos pacientes na avaliação inicial foram comparáveis entre os pacientes com ou sem inibidores, bem como entre os pacientes com hemofilia A e B.

A eficácia de QFITLIA foi avaliada por uma duração de 7 meses (período de eficácia primária) após um período de ajuste de dose de 6 meses. A taxa anualizada de sangramento (ABR) mediana observada (IQR) foi de 3,7 (0,0; 7,5) no total, 1,9 (0,0; 5,6) em pacientes com inibidor e 3,8 (0,0; 11,2) em pacientes sem inibidor.

Profilaxia com QFITLIA em comparação com BPA ou CFC sob demanda

Os resultados de eficácia da profilaxia com QFITLIA usando AT-DR no ATLAS-OLE em comparação com os dados de controle de BPA ou CFC sob demanda dos estudos ATLAS-INH e ATLAS-A/B com relação à taxa de sangramentos tratados, sangramentos espontâneos tratados e sangramentos articulares tratados estão apresentados na **Tabela 1** (participantes com inibidores) e **Tabela 2** (participantes sem inibidores) abaixo.

Tabela 1 - Taxa anual de sangramentos para sangramentos tratados com profilaxia com QFITLIA versus BPA sob demanda em participantes com ≥ 12 anos de idade com inibidores

Desfecho	QFITLIA AT-DR (N = 38)	BPA sob demanda (N = 19)
Todos os sangramentos tratados		
ABR (IC de 95%)*	5,1 (2,8, 9,5)	19,1 (11,8, 31,0)
% de redução		73%
Valor de p		p=0,0006
Sangramentos espontâneos tratados		
ABR (IC de 95%)*	3,1 (1,8, 5,4)	17,1 (9,9, 29,6)
% de redução		82%
Valor de p		< 0,0001
Sangramentos articulares tratados		
ABR (IC de 95%)*	4,0 (2,5, 6,2)	14,4 (9,0, 23,1)
% de redução		73%
Valor de p		p = 0,0001

ABR = taxa anual de sangramento; AT-DR = regime de dose baseado em AT; BPA = agentes *by pass*; IC = intervalo de confiança.

*Com base no modelo de regressão binomial negativo.

Tabela 2 - Taxa anual de sangramento para sangramentos tratados com profilaxia com QFITLIA versus CFC sob demanda em participantes com idade ≥ 12 anos sem inibidores

Desfecho	QFITLIA AT-DR (N = 80)	CFC sob demanda (N = 40)
Todos os sangramentos tratados		
ABR (IC de 95%)*	9,0 (5,6, 14,5)	31,4 (20,5, 48,2)
% de redução		71%
Valor de p		p < 0,0001
Sangramentos espontâneos tratados		
ABR (IC de 95%)*	5,4 (3,7, 8,0)	21,0 (14,0, 31,6)
% de redução		74%
Valor de p		p < 0,0001
Sangramentos articulares tratados		
ABR (IC de 95%)*	6,2 (4,2, 9,2)	21,6 (14,6, 31,9)
% de redução		71%
Valor de p		p < 0,0001

ABR = taxa anual de sangramento; AT-DR = regime de dose baseado em AT; CFC = concentrado do fator de coagulação; IC = intervalo de confiança.

* Com base no modelo de regressão binomial negativo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

QFITLIA é um pequeno RNA de fita dupla de interferência conjugado ao GalNAc que usa uma via de ocorrência natural chamada interferência de RNA (RNAi) para atingir especificamente a degradação do RNA mensageiro AT (mRNA), resultando na redução dos níveis plasmáticos de AT.

Farmacodinâmica

Em estudos clínicos com QFITLIA em pacientes com hemofilia, a medida farmacodinâmica primária avaliada foi a medição da atividade da AT plasmática.

A hemofilia A ou B é um distúrbio hemorrágico caracterizado por uma deficiência do fator VIII ou FIX de coagulação funcional, respectivamente. A administração de QFITLIA diminui o nível plasmático de AT, resultando em aumento da geração de trombina e, portanto, reduzindo o sangramento em pacientes com hemofilia A ou B, independentemente da situação do inibidor. A redução no nível de AT resulta em aumento da geração de trombina e melhora da hemostasia que foram associadas a um risco reduzido de sangramento em pacientes com hemofilia A ou B, com e sem inibidores. Níveis mais baixos de atividade de AT estão associados a menores taxas anualizadas de sangramento (ABR). No entanto, atividade persistente da AT < 15% é um fator de risco para eventos trombóticos; a relação monotônica crescente entre AT e ABR foi confirmada por modelagem e simulação.

Simulações para estimar o tempo para a atividade da AT atingir o estado de equilíbrio revelaram que, independentemente do regime de dose, mais de 99% dos participantes atingiram níveis de AT em estado estável (definidos como < 10% de variabilidade entre medidas consecutivas) em até 23 semanas após o início da administração da dose QFITLIA ou após o escalonamento ou redução gradual da dose. A persistência da atividade de AT < 60% (impacto insignificante de QFITLIA na coagulação na atividade de AT > 60%) após a descontinuação do tratamento com QFITLIA foi estimada em aproximadamente 6 meses, após as quais doses padrão de CFC/BPA podem ser administradas. Em pacientes com atividade de AT < 15%, o tempo necessário antes do início de uma dose mais baixa foi estimado em 12 semanas para maximizar a recuperação da atividade de AT para a faixa-alvo de 15% a 35%. A redução da AT não diferiu entre pacientes com hemofilia A ou B, com ou sem inibidores.

Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas (PK) da fitusirana sódica foram avaliadas após a administração de QFITLIA em pacientes com hemofilia A e B, com ou sem inibidores, conforme resumido na [Tabela 3](#). A PD de QFITLIA é orientada pela PK hepática em vez da PK plasmática. A estratégia de dosagem de QFITLIA é baseada na manutenção dos níveis plasmáticos de atividade da AT entre 15 e 35% com a dosagem uma vez a cada dois meses ou uma vez ao mês em 20 ou 50 mg.

Tabela 3 - Parâmetros farmacocinéticos de QFITLIA

Parâmetros PK*	QFITLIA 20 mg	QFITLIA 50 mg
Informações gerais		
Exposição em estado de equilíbrio:		
C _{máx} (ng/ml)	34,4 (10,1) [29%]	84,1 (58,7) [70%]
AUC (ng.h/ml)	491 (83,8) [17%]	1290 (377) [29%]
Proporcionalidade da dose	QFITLIA exibiu um aumento proporcional à dose na exposição plasmática após administração SC.	
Acúmulo [†]	Não foi observado acúmulo de QFITLIA após doses múltiplas semanais ou mensais.	
Absorção		
t _{máx} (h)	2,88 (0,5 - 4,33)	3,78 (0,42 - 11,90)
Distribuição [‡]		
V _{ss} /F	431 (135) [31%]	570 (713) [125%]
Ligação a proteínas [§]	96,6% na exposição clinicamente relevante (0,5 micrograma/mL)	

Eliminação		
t _{1/2} (h)	5,57 (2,36) [42%]	7,98 (4,74) [59%]
CL/F	41,9 (8,39) [20%]	50,8 (71,1) [140%]
Metabolismo		
Via primária	QFITLIA é metabolizado por endo- e exo-nucleases em oligonucleotídeos de comprimentos variados, que são metabolizados em oligonucleotídeos de comprimentos ainda mais curtos. QFITLIA não é um substrato para CYP450 ou transportadores.	
Metabólito principal	AS(N-1)3'	
Excreção		
Via primária	-	Média de 14,6% da dose administrada de 50 mg de QFITLIA é recuperada inalterada na urina de 0-24 horas

AUC = área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo extrapolada ao infinito; CL/F = eliminação aparente; $C_{\text{máx}}$ = concentração plasmática máxima; CV = coeficiente de variação; PK = farmacocinética(s); DP = desvio padrão; $t_{1/2}$ = meia-vida de eliminação terminal; $t_{\text{máx}}$ = tempo até a concentração máxima; Vss/F = volume de distribuição aparente

* Salvo indicação em contrário, os parâmetros PK nesta tabela são do estudo LTE15174. Todos os parâmetros PK são estimados usando análise não compartimental (NCA) e são apresentados como média (DP) [CV%], exceto para $t_{\text{máx}}$, que é apresentado como mediana (intervalo)

† Estudo TDR14767 (ALN-AT3SC-001)

‡ QFITLIA distribui-se principalmente ao fígado após injeção subcutânea.

§ Dados *in vitro*

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidrogas (ADA) depende fortemente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de ADA nos estudos descritos na seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA com a incidência de ADA em outros estudos, incluindo os de QFITLIA ou de outros produtos à base de fitusirana sódica.

Durante o tratamento com QFITLIA (até 250 semanas) em quatro estudos, 10 de 290 adultos com hemofilia (3,4%) desenvolveram ADAs. Todos os pacientes apresentaram baixos títulos de ADA, e a maioria apresentou ADAs transitórias. Não foi identificado efeito clinicamente significativo dos ADAs na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia de QFITLIA.

Populações especiais

Sexo

QFITLIA foi estudado apenas em pacientes do sexo masculino.

Raça

As análises farmacocinéticas populacionais não identificaram nenhuma diferença clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos com base na raça.

Idosos

Nos estudos pivotais, 3 pacientes tratados com QFITLIA tinham ≥ 65 anos de idade. Os estudos clínicos do QFITLIA não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens.

Pediátrico

A segurança e a eficácia de QFITLIA ainda não foram estabelecidas em crianças < 12 anos de idade.

Insuficiência hepática

Não foi conduzido nenhum estudo clínico para avaliar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética de QFITLIA. Elevações das transaminases séricas foram observadas em estudos clínicos [ver item 5. Advertências e Precauções]. Evite o uso de QFITLIA em pacientes com insuficiência hepática comprovada (Classes A, B e C de *Child-Pugh*).

Insuficiência renal

Não foi realizado nenhum estudo clínico para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética de QFITLIA. Nos estudos pivotais, 12 participantes apresentaram insuficiência renal leve (TFGe ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) e 1 participante apresentou insuficiência renal moderada (TFGe 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m²). A análise de PK populacional não indicou impacto da insuficiência renal na exposição (C_{máx} e AUC) à QFITLIA em pacientes com insuficiência renal leve.

Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

QFITLIA não foi mutagênico ou clastogênico em estudos de toxicidade genética (ou seja, ensaio de mutação reversa bacteriana in vitro; ensaio de aberração cromossômica in vitro em linfócitos do sangue periférico humano; teste de micronúcleo de medula óssea in vivo em ratos).

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos Sprague Dawley, a fitusirana não foi carcinogênica até a dose mais alta testada após administração subcutânea em doses de 0,03, 0,1 ou 0,3 mg/kg/semana em machos e 0,1, 0,3 ou 1 mg/kg/semana em fêmeas. Todas as doses em machos e fêmeas ficaram abaixo da dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 50 mg por mês, com base em comparações de área de superfície corporal (ASC), devido à sensibilidade dos animais do tipo selvagem aos efeitos farmacológicos da fitusirana.

A fitusirana não foi carcinogênica em camundongos Tg-rasH2 após administração subcutânea em doses de 0,05, 0,15 ou 0,5 mg/kg/semana em machos e 0,025, 0,08 ou 0,25 mg/kg/semana em fêmeas por 26 semanas.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Em um estudo de toxicologia crônica de doses repetidas em ratos Sprague Dawley, os machos tratados com fitusirana receberam doses subcutâneas de 0,25, 0,5 ou 1 mg/kg/semana por 16 semanas e, em seguida, foram coabitados com fêmeas sem tratamento prévio com fitusirana. Não foram observados efeitos adversos nos desfechos de fertilidade masculina. Todas as doses utilizadas em machos ficaram abaixo da MRHD com base em comparações de área de superfície corporal (ASC) devido à sensibilidade dos animais do tipo selvagem aos efeitos farmacológicos da fitusirana. Como a hemofilia é principalmente uma doença associada a homens, roedores e/ou coelhos fêmeas não foram avaliados em estudos de toxicidade de fertilidade, embriofetal e de desenvolvimento pré/pós-natal. Nenhum impacto sobre os órgãos reprodutores masculinos ou femininos foi demonstrado nos estudos de toxicologia crônica de doses repetidas. Em estudos de toxicidade subcutânea em ratos jovens, os achados foram comparáveis aos observados em ratos adultos (p. ex., mortalidade mediada farmacologicamente, diminuição dependente da dose na concentração de proteína AT).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O tratamento com QFITLIA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à fitusirana sódica ou qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos Trombóticos

Eventos trombóticos sérios foram relatados em participantes tratados com QFITLIA.

Eventos trombóticos foram relatados em 2,6% dos participantes que receberam a dose de 80 mg uma vez por mês (2,3 eventos por 100 pessoas-ano), incluindo um evento fatal de trombose sinusal venosa cerebral. A dose de 80 mg uma vez por mês não é aprovada ou recomendada para uso. Eventos trombóticos foram relatados em 1,4% dos participantes que receberam profilaxia com QFITLIA usando o regime de dose baseado em antitrombina (AT-DR) que teve como alvo a atividade AT de 15 a 35% (0,8 eventos por 100

peessoas-anos). Participantes com trombofilia estabelecida ou histórico de trombose geralmente foram excluídos dos estudos com QFITLIA.

O risco de trombose é maior em pacientes com atividade persistente de AT < 15%, com comorbidades que predisõem à trombose, quando as diretrizes de tratamento de sangramento não são seguidas no contexto pós-operatório, quando há um cateter venoso permanente e com o uso da dose de 80 mg uma vez por mês (não baseada em AT). O tratamento de episódios de sangramento episódicos com CFC ou BPA em uma dose maior ou mais frequente do que o recomendado também pode aumentar o risco trombótico (consulte a Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). A decisão de utilizar regimes posológicos mais altos de CFC ou BPA no contexto de hemostasia inadequada requer uma avaliação dos benefícios e riscos e monitoramento clínico rigoroso.

Monitore a atividade de AT usando um teste específico e direcione a atividade de AT para 15-35% para reduzir o risco de trombose (consulte a Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de eventos trombóticos. Interrompa a profilaxia com QFITLIA em pacientes com um evento trombótico e gerencie conforme indicado clinicamente.

Informe os pacientes tratados com QFITLIA para monitorar e relatar sinais e sintomas de eventos trombóticos. Considere os benefícios e riscos de retomar a profilaxia com QFITLIA após a resolução do evento trombótico.

Avise o paciente e/ou cuidador sobre o risco de eventos trombóticos durante o tratamento com QFITLIA. Informe o paciente e/ ou cuidador sobre a necessidade de medições periódicas da atividade de AT, que podem resultar em alterações na dose e/ou frequência de administração de QFITLIA para reduzir o risco de trombose. Oriente os pacientes sobre os sinais e sintomas de eventos trombóticos e procure atendimento médico imediato se ocorrerem novos sintomas de eventos trombóticos.

Uso de BPAs ou CFCs

Aconselhe o paciente e/ou cuidador a descontinuar o uso profilático de BPA ou CFC em até 7 dias após o início do tratamento com QFITLIA para reduzir o risco de eventos trombóticos. Discuta a dosagem e a frequência adequadas de BPA ou CFC para o controle do sangramento espontâneo com o paciente e/ou cuidador antes de iniciar a profilaxia com QFITLIA.

Monitoramento de exames laboratoriais

Para monitorar a atividade de AT, um ensaio específico validado de atividade cromogênica baseado no fator Xa humano deve ser usado (teste antitrombina INNOVANCE). Ensaio cromogênico baseado no fator IIa bovino exibem grande variabilidade em baixa atividade AT, portanto, ensaios baseados no fator IIa bovino devem ser validados em baixa atividade AT ($\leq 15\%$). O ensaio cromogênico baseado no fator Xa bovino não é recomendado, pois pode subestimar a atividade AT se os níveis de AT estiverem abaixo de 36%.

Se não estiver disponível localmente, um laboratório de referência deve ser utilizado.

Doença da vesícula biliar aguda e recorrente

O tratamento com QFITLIA está associado a um aumento da ocorrência de doença da vesícula biliar aguda e recorrente, incluindo colelitíase e colecistite. A dose de 80 mg uma vez por mês não é aprovada ou recomendada para uso. Nos 270 pacientes nos estudos clínicos do QFITLIA que receberam a dose fixa (dose não baseada em AT) de 80 mg uma vez ao mês, 17% apresentaram eventos adversos na vesícula biliar e 4% (11 pacientes) foram submetidos a colecistectomia.

Em 286 pacientes que receberam QFITLIA em regimes de doses de acordo com os níveis de AT, 3,8% apresentaram eventos na vesícula biliar e 0,3% (1 paciente) foi submetido a colecistectomia.

Todos, com exceção de um dos pacientes submetidos a colecistectomia, retomaram o tratamento com QFITLIA após a cirurgia. Um paciente que começou a receber a dose fixa apresentou colangite e pancreatite causadas por doença de cálculo biliar mais de um ano após a colecistectomia enquanto recebia doses de QFITLIA de acordo com os níveis de AT.

Os pacientes diagnosticados com doença da vesícula biliar aguda ou recorrente apresentaram mais comumente dor epigástrica, dor abdominal generalizada, indigestão, náusea e/ou vômito. Se houver

suspeita de doença da vesícula biliar, são indicados exames de imagem e acompanhamento clínico apropriados.

Considerar tratamento alternativo para hemofilia em pacientes com histórico de doença sintomática da vesícula biliar. Considere a interrupção ou descontinuação do QFILTIA se ocorrer doença da vesícula biliar. Informe o paciente e/ou cuidador sobre o risco de doença da vesícula biliar aguda e recorrente durante o tratamento com QFILTIA. Oriente os pacientes sobre os sinais e sintomas da doença da vesícula biliar e sobre a necessidade de procurar atendimento médico caso surjam novos sintomas.

Hepatotoxicidade

Nos dois estudos randomizados que testaram QFILTIA 80 mg uma vez por mês, elevações da alanina transaminase sérica (ALT) e aspartato transaminase (AST) acima de 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ocorreram em 32% dos pacientes com hemofilia com inibidores e em 18% dos pacientes com hemofilia sem inibidores em comparação com nenhum evento de elevação de AST ou ALT superior a 3x LSN nos grupos de controle. Houve um caso de lesão hepática moderada (elevação de ALT > 300 U/L e bilirrubina sérica total > 3 mg/dL) atribuível ao uso de QFILTIA. Este paciente apresentou elevação dos testes hepáticos após uma dose única de 80 mg que continuou a aumentar com a administração repetida de QFILTIA 80 mg uma vez por mês. Os testes hepáticos deste paciente mostraram recuperação com a descontinuação do medicamento. QFILTIA 80 mg uma vez por mês não é aprovado ou recomendado para uso.

No regime de doses de acordo com os níveis de AT, 3,4% dos pacientes tratados com QFILTIA apresentaram pelo menos um valor de ALT superior a 3x LSN com início mediano de 89 dias após a administração inicial (intervalo de 15 a 768 dias).

Evite o uso de QFILTIA em pacientes com insuficiência hepática (classes A, B e C de *Child-Pugh*).

Obter testes hepáticos basais, incluindo AST, ALT e bilirrubina total, antes de iniciar o QFILTIA, mensalmente durante pelo menos os primeiros 6 meses de uso do QFILTIA e mensalmente durante pelo menos 6 meses após um aumento da dose e periodicamente a partir de então, conforme indicado clinicamente.

Se ocorrerem anormalidades novas ou agravadas nos testes hepáticos, realize avaliações diagnósticas apropriadas, inicie o tratamento médico conforme apropriado e monitore os parâmetros laboratoriais até que retornem ao valor basal. Se ocorrerem elevações de ALT ou AST superiores a 5x LSN, interromper o tratamento com QFILTIA. Considere os benefícios e riscos de retomar a profilaxia com QFILTIA após a resolução das elevações das transaminases. Se decidir reiniciar o QFILTIA, aguarde até que os testes hepáticos tenham retornado ao valor basal. Se o QFILTIA for reiniciado e as elevações de ALT ou AST superiores a 5x LSN ocorrerem novamente ou o paciente apresentar icterícia (bilirrubina total $\geq 2,5$ mg/dL) considerada decorrente de hepatotoxicidade com outras causas de elevação do teste hepático descartadas, descontinuar permanentemente o QFILTIA.

Informe o paciente e/ou cuidador sobre o risco de hepatotoxicidade e que exames de sangue para monitorar esse risco serão realizados antes de iniciar o tratamento com QFILTIA e periodicamente durante o tratamento. Oriente os pacientes a procurar atendimento médico caso ocorram sintomas de hepatotoxicidade.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função a cada dois meses por um período de pelo menos 6 meses. Se AST ou ALT permanecerem elevadas acima da avaliação inicial, o monitoramento do TFH deve ser continuado periodicamente a partir de então.

Interferências com testes laboratoriais e diagnósticos

A redução da antitrombina não afeta os testes laboratoriais baseados em coagulação usados rotineiramente, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e todos os ensaios baseados no TTPa, como atividade do fator VIII (FVIII) ou fator FIX (FIX) de um estágio, ensaios Bethesda do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) (baseado em coagulação) para títulos de inibidores do FVIII e FIX, ensaio de atividade cromogênica do tempo de trombina (TT) de um estágio, baseado no tempo de protrombina (TP), FVIII e FIX.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade sistêmica não foram relatadas em estudos clínicos de QFILTIA. Se ocorrerem sinais ou sintomas consistentes com hipersensibilidade, aconselhe seu paciente para

descontinuar QFITLIA e entrar em contato com um médico e/ou buscar atendimento de emergência imediato.

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de QFITLIA em mulheres grávidas para avaliar um risco associado ao medicamento de defeitos congênitos importantes, aborto espontâneo ou outros resultados adversos maternos ou fetais. Estudos de reprodução em animais prenhes não foram conduzidos com fitusirana. Não se sabe se o QFITLIA pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

QFITLIA deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial para a mãe superar os riscos potenciais, incluindo aqueles para o feto.

O risco de base estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco de base de defeito congênito, perda ou outros resultados adversos.

Mulheres em idade fértil

Contraceptivos hormonais à base de estrogênio são um fator de risco estabelecido para trombose em mulheres com deficiência hereditária de AT. Mulheres em idade fértil devem usar contracepção não hormonal antes de iniciar e durante o tratamento com QFITLIA.

Categoria de risco de gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Não há dados disponíveis sobre a presença de QFITLIA no leite humano, efeitos na produção de leite ou efeitos no bebê amamentado. Não se sabe se QFITLIA é ou não seguro para uso durante a amamentação.

Os benefícios de desenvolvimento e saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de utilizar QFITLIA e quaisquer possíveis efeitos adversos sobre o bebê amamentado de QFITLIA ou da condição materna subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre os efeitos sobre a fertilidade. Em um estudo toxicológico crônico de dose repetida em ratos Sprague Dawley, machos tratados com fitusirana receberam doses subcutâneas de 0,25, 0,5 ou 1 mg/kg/semana durante 16 semanas e, em seguida, foram coabitados com fêmeas não tratadas com fitusirana. Não foram observados efeitos adversos nos desfechos de fertilidade masculina. Todas as doses utilizadas em machos ficaram abaixo da MRHD com base em comparações de área de superfície corporal (ASC) devido à sensibilidade dos animais do tipo selvagem aos efeitos farmacológicos da fitusirana (consulte a Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há evidências de que QFITLIA afete a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa para avaliar o potencial de QFITLIA de interagir com outros medicamentos coadministrados que sejam substratos, inibidores ou indutores de isoenzimas CYP ou substratos ou inibidores de transportadores de medicamentos.

Estudos *in vitro*

Os resultados de estudos *in vitro* avaliando o potencial de medicamentos coadministrados para aumentar a exposição PK de QFITLIA e o potencial de QFITLIA para aumentar a exposição PK de medicamentos coadministrados indicam que interações mediadas por CYP ou transportador entre QFITLIA e medicamentos coadministrados são improváveis em concentrações clinicamente relevantes.

Hipercoagulabilidade com uso concomitante de CFC ou BPA

A profilaxia com QFITLIA leva ao aumento da geração de trombina com aumento aditivo no pico de trombina quando usada concomitantemente com CFC ou BPA (consulte a Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

QFITLIA 20 mg (Frasco-ampola) deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) e protegido da luz.

QFITLIA 50 mg (Caneta preenchida) deve ser armazenado em geladeira (de 2°C a 8°C) e protegido da luz. A caneta preenchida pode ser armazenada em temperatura ambiente de até 30°C, por um período único de até 3 meses, desde que dentro do prazo de validade. Após o armazenamento à temperatura ambiente, a caneta preenchida não deve retornar à geladeira.

Não agite o QFITLIA em nenhum momento. Não aqueça o QFITLIA. Não congele. Não aplique luz solar direta.

Descarte qualquer QFITLIA não utilizado.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

Solução estéril límpida, incolor a amarelo claro essencialmente livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para uso subcutâneo.

O uso de QFITLIA é recomendado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de hemofilia e/ou distúrbios hemorrágicos. Monitorar a atividade de AT utilizando o teste antitrombina INNOVANCE (consulte a Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Medir a atividade de AT antes do início do QFITLIA. Não inicie a administração de QFITLIA se a atividade AT for < 60%. Após o início do tratamento com QFITLIA, os pacientes podem continuar sua profilaxia prévia com concentrados de fator de coagulação (CFC) ou agente *by pass* (BPA) durante os primeiros 7 dias de tratamento. Descontinuar a profilaxia com CFC ou BPA no máximo 7 dias após a dose inicial de QFITLIA.

A dose inicial de QFITLIA é de 50 mg uma vez a cada dois meses por via subcutânea. A dose e/ou o intervalo de administração devem ser ajustados, se necessário, para manter a atividade da antitrombina (AT) entre 15-35% (consulte a [Tabela 4](#) e a Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Tabela 4 - Modificação da dose com base nos níveis de atividade de AT

Última dose administrada	Nível de atividade antitrombina	Modificação da dose
50 mg a cada 2 meses	Menos de 15%	20 mg a cada 2 meses
	15% a 35%	Continuar a dosagem atual
	Mais de 35% após 6 meses	50 mg por mês
20 mg a cada 2 meses	Menos de 15%	Descontinuar QFITLIA
	15% a 35%	Continuar a dosagem atual

	Mais de 35% após 6 meses	20 mg por mês
--	--------------------------	---------------

A atividade de AT deve ser medida, utilizando teste apropriado, antes do início do tratamento com QFILTIA e, em seguida, nas semanas 4 (mês 1), 12 (mês 3), 20 (mês 5) e 24 (mês 6) após a dose inicial e após qualquer modificação da dose

- Se qualquer atividade de AT for < 15%, é necessária uma redução da dose. A dose mais baixa deve ser iniciada 3 meses após a dose anterior. As medições AT devem ser reiniciadas após uma redução da dose.

- Se a atividade na AT for > 35% após 6 meses, ou se o paciente não tiver alcançado controle satisfatório do sangramento, o escalonamento da dose deve ser considerado. As medições de AT devem ser reiniciadas após um escalonamento de dose.

- Após o período inicial de monitoramento de AT, recomenda-se medir a atividade de AT anualmente. Medições adicionais podem ser consideradas se o estado clínico do paciente tiver mudado.

Após a interrupção da administração de QFILTIA, o monitoramento de AT de rotina não é necessário, a menos que o paciente esteja tendo sangramentos e o tratamento com CFC/BPA seja necessário. Com base nos dados dos estudos clínicos, a maioria dos participantes tem uma atividade de AT > 60% até 6 meses após a última dose, após a qual doses normais de CFC/BPA podem ser usadas.

Orientação para controle de sangramentos espontâneos

Para pacientes que usam tratamento sob demanda com CFC ou BPA, após o início de QFILTIA, o regime de dosagem anterior da terapia com CFC ou BPA pode ser usado para tratar episódios de sangramento espontâneo apenas nos primeiros 7 dias.

Se ocorrer episódios de sangramento espontâneo após 7 dias da primeira dose QFILTIA, os sangramentos devem ser tratados com uma dose e frequência reduzidas de CFC/BPA para minimizar o risco de eventos trombóticos. Inicialmente, a dose baseada no peso de um CFC/BPA deve ser reduzida pela metade, e o intervalo de dosagem deve ser dobrado em comparação com a dose de rotina ([Tabela 5](#)). Se o controle hemostático adequado não for alcançado, doses mais altas podem ser usadas a critério clínico. O uso combinado de antifibrinolíticos com CFC ou BPA não foi estudado em estudos clínicos.

Tabela 5 - Orientação para controle de sangramentos

	Fator VIII	Fator IX (SHL)	Fator IX (EHL)	CCPa	rFVIIa
Dose recomendada	10 UI/kg (máximo: 20 UI/kg)*	20 UI/kg (máximo: 30 UI/kg)*	20 UI/kg (máximo: 30 UI/kg)*	30 U/kg (máximo: 50 U/kg)*	≤45 µg/kg
Doses repetidas	Não deve repetir em <24 horas	Não deve repetir em <24 horas	Não deve repetir em <5-7 dias	Não deve repetir em <24 horas	Não deve repetir em <2 horas

*Para situações que exigem doses mais altas, administração mais frequente ou doses múltiplas repetidas, use o julgamento clínico.

Use o padrão de tratamento para o tratamento adjuvante de episódios de sangramento e eventos trombóticos. CCPa = concentrado do complexo de protrombina ativado, EHL = meia-vida estendida, rFVIIa = Fator VII recombinante ativado, SHL = meia-vida padrão.

Uso de QFILTIA durante intervenções cirúrgicas

Em estudos clínicos, participantes com hemofilia A ou B com ou sem inibidores foram submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte (N = 60) e de pequeno porte (N = 71) sem descontinuar a profilaxia com QFILTIA. Utilizar as diretrizes de tratamento de sangramento durante o período perioperatório para tratamento hemostático.

Dose perdida

Se uma dose de QFITLIA for perdida, administre o mais rápido possível. Depois disso, reinicie o cronograma de administração de dose uma vez ao mês ou uma vez a cada dois meses, conforme aplicável, a partir da última dose.

Incompatibilidades

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

Administração

QFITLIA destina-se ao uso sob a orientação de um profissional de saúde ou cuidador. Fornecer treinamento ao paciente e/ou cuidador sobre a técnica adequada de injeção subcutânea, incluindo técnica asséptica, e o preparo e administração de QFITLIA antes do uso, de acordo com as Instruções de Uso para o frasco-ampola de 20 mg e caneta preenchida de 50 mg.

Um paciente pode auto injetar QFITLIA ou o cuidador do paciente pode administrar QFITLIA. Em pacientes adolescentes de 12 a 17 anos de idade, recomenda-se que QFITLIA seja administrado por ou sob supervisão de um adulto.

QFITLIA para administração subcutânea é uma solução límpida, incolor a amarela pálida. Não use se a solução estiver descolorida ou turva, ou se contiver flocos ou partículas visíveis. Não use QFITLIA se ele tiver caído ou sido danificado. Descarte qualquer produto não utilizado restante na caneta preenchida ou frasco.

O frasco de QFITLIA armazenado em temperatura ambiente está pronto para uso – vide Instruções de Uso.

A caneta preenchida de QFITLIA 50 mg armazenada em temperatura ambiente está pronta para uso. Porém, se foi armazenada na geladeira, remova-a da geladeira e deixe-a atingir a temperatura ambiente, por pelo menos 30 minutos – vide Instruções de Uso.

Administre a injeção subcutânea na coxa ou no abdômen, exceto 5 cm ao redor do umbigo. Um cuidador também pode injetar QFITLIA na área externa da parte superior do braço do paciente. QFITLIA não deve ser injetado na pele sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes. Não injete em uma veia.

Se o paciente estiver utilizando o frasco de dose única de QFITLIA 20 mg, recomenda-se usar uma seringa estéril de 1 ml (polipropileno ou policarbonato), uma agulha de transferência estéril (com tampa) de calibre 21 a 27G de 40 mm para retirar a solução QFITLIA do frasco e uma agulha de injeção estéril de calibre 29 ou 30G e 13 mm para injetar QFITLIA por via subcutânea (consulte as Instruções de Uso).

Descarte qualquer produto não utilizado restante na caneta preenchida ou no frasco.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do QFITLIA para o tratamento da hemofilia A ou B com ou sem inibidores do fator VIII ou IX foram estabelecidas em pacientes adolescentes com 12 anos de idade ou mais. O uso de QFITLIA em participantes pediátricos com hemofilia A e B é suportado por evidências de estudos adequados e bem controlados em pacientes adultos e pediátricos [consulte seção 9. Reações Adversas e 2. Estudos de Eficácia]. Um total de 60 pacientes pediátricos com idades entre 12 e 17 anos foi tratado com QFITLIA nos estudos clínicos.

A segurança e a eficácia de QFITLIA em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. A administração de dose recomendada para pacientes adolescentes $\geq$ 12 anos de idade é a mesma que para participantes adultos (consulte a Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Pacientes idosos

Nos estudos clínicos, 3 pacientes tratados com regime de dose baseado nos níveis de AT (QFITLIA) tinham $\geq$ 65 anos de idade. Os estudos clínicos do QFITLIA não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de QFITLIA em pacientes com insuficiência hepática significativa não foram estabelecidas.

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de QFITLIA em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≤ 45 ml/min/1,73 m² não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são baseadas em dados agrupados de 286 pacientes adultos e adolescentes do sexo masculino com hemofilia A ou B com ou sem inibidores que foram expostos a QFITLIA no regime de dose baseado nos níveis de AT. Um total de 226 pacientes eram adultos (18 anos ou mais) e 60 eram adolescentes (12 anos até menos de 18 anos). A exposição a fitusirana entre aqueles que receberam a AT-DR revisada foi de 629,6 participantes-ano. A duração mediana da exposição ao tratamento era de 918 dias, com um máximo de 1.064 dias, e a maioria dos participantes (241 [84,3%]) tinha pelo menos 12 meses de exposição à fitusirana. Os participantes receberam uma mediana de 17,0 doses de fitusirana durante o período de tratamento. A maioria dos pacientes (82,9%) teve pelo menos 12 meses de exposição a QFITLIA. O perfil de reação adversa observada da profilaxia QFITLIA foi comparável entre adolescentes e adultos, pacientes com hemofilia A e B e pacientes com ou sem inibidores.

As reações adversas mais frequentemente relatadas observadas em $> 5\%$ dos pacientes tratados com QFITLIA sob o regime de dose baseado nos níveis AT foram reações no local da injeção e aumento de ALT.

Reações adversas graves ocorreram em 4/286 (1,4%) pacientes que receberam o AT-DR, dos quais dois apresentaram reações adversas graves de colecistite.

Entre aqueles que receberam a AT-DR revisada, 5 (1,7%) participantes descontinuaram o tratamento com fitusirana devido a eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) de infarto cerebral, trombose venosa profunda pós-operatória, carcinoma hepatocelular, lesão hepática e prurido. Um total de 6 (2,1%) participantes se retirou do estudo devido a um EAET durante a AT-DR revisada. Os participantes se retiraram devido a infarto cerebral, colecistite, acidente vascular cerebral embólico, carcinoma hepatocelular, lesão hepática e prurido (relatados em 1 [0,3%] participante cada).

As reações adversas observadas em pacientes que receberam QFITLIA sob o regime de dose baseado nos níveis de AT são mostradas na [Tabela 6](#).

Listadas na [Tabela 6](#) estão as reações adversas observadas em ensaios clínicos apresentados por classe de sistema de órgãos e frequência, usando as seguintes categorias:

Reação muito comum ($> 1/10$) ($> 10\%$)

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) ($> 1\%$ e $\leq 10\%$)

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) ($> 0,1\%$ e $\leq 1\%$)

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$) ($> 0,01\%$ e $\leq 0,1\%$)

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$) ($\leq 0,01\%$)

Tabela 6 - Reações adversas relatadas nos participantes de estudos clínicos agrupados com QFITLIA sob o regime de dose baseado nos níveis de AT

Classe de sistema de órgãos do MedDRA	Reação adversa ao medicamento	Número de pacientes n (%) (N=286)	Frequência
Distúrbios gastrointestinais	Pancreatite (incluindo aguda / crônica) ¹	1 (0,3)	Incomum,
Distúrbios gerais e condições no local da injeção	Reações no local da injeção ²	16 (5,6)	Comum
Distúrbios hepato-biliares	Colecistite (incluindo aguda / crônica) ³	5 (1,7)	Comum
	Colelitíase	4 (1,4)	Comum
Investigações	Alanina aminotransferase aumentada	20 (7,0)	Comum

	Aspartato aminotransferase aumentada	11 (3,8)	Comum
	Gama glutamil transferase aumentada	8 (2,8)	Comum
	Transaminases aumentadas	1 (0,3)	Incomum
	Alcalino fosfatase aumentada	1 (0,3)	Incomum
Distúrbios vasculares	Eventos trombóticos⁴	4 (1,4)	Comum

¹Termos preferenciais: Pancreatite, Pancreatite aguda, Pancreatite crônica, Pancreatite obstrutiva

²Termos preferenciais: hematoma no local da injeção, eritema no local da injeção, dor no local da injeção, hematoma no local da injeção, atrofia no local da injeção, hemorragia no local da injeção, desconforto no local da injeção, inchaço no local da injeção, descoloração no local da injeção, prurido no local da injeção, reação no local da injeção, endurecimento no local da injeção, nódulo no local da injeção, massa no local da injeção, vesículas no local da injeção, deformação no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, dor articular no local da injeção e eritema no local da aplicação.

³Termos preferenciais: Colecistite, Colecistite aguda, Colecistite crônica

⁴Termos preferenciais: Infarto cerebral, acidente vascular cerebral embólico, trombose venosa, trombose venosa profunda pós-operatória

Eventos adversos de interesse especial

Eventos Trombóticos

Eventos trombóticos foram relatados 4 indivíduos (1,4%) recebendo o regime AT-DR. O risco de trombose foi maior em pacientes com atividade persistente de AT < 15%, quando as diretrizes de manejo do sangramento não foram seguidas no pós-operatório, com um cateter venoso permanente e com o uso da dosagem de 80 mg uma vez ao mês (**não a dosagem aprovada**). Recomenda-se o monitoramento da atividade de AT usando um teste específico, visando AT na faixa de 15-35% para reduzir o risco de trombose (consulte a seção 5. Advertências e Precauções).

Doença aguda e recorrente da vesícula biliar

No programa de desenvolvimento da fitusirana, eventos relacionados à vesícula biliar foram relatados em 3,8% dos indivíduos que receberam a AT-DR, um dos quais foi submetido à colecistectomia (consulte a seção 5. Advertências e Precauções).

Hepatotoxicidade

Entre aqueles que receberam a AT-DR revisada, 11 (3,8%), um total de participantes apresentaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento de interesse especial (EAETIE) de elevação de ALT ou AST > 3 × LSN (consulte a seção 5. Advertências e Precauções).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de sobredosagem foi relatado em estudos clínicos. Em pacientes que apresentarem superdosagem, monitorar o paciente quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e instituir tratamento sintomático adequado. Considere monitorar os níveis de AT e suspender o tratamento QFITLIA até que os níveis de AT dos pacientes estejam dentro da faixa pretendida de 15-35%.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.8326.0511

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca registrada

Caneta preenchida 50 mg

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Ravensburg – Alemanha

Frasco-ampola 20 mg

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen – Alemanha

IB250724C

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/03/2026.

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Manual de instrução de uso de
QFITLIA®

QFITLIA® 20 mg/0,2 mL
Frasco-ampola de uso único
Instruções de uso

INSTRUÇÕES DE USO

QFITLIA® (fitusirana sódica) solução injetável USO SUBCUTÂNEO

Frasco-ampola de uso único com 0,2 mL contendo 20 mg de fitusirana sódica (100 mg/mL): embalagem com 1 frasco.

Estas Instruções de uso contêm informações sobre como utilizar o frasco para injetar QFITLIA.

Leia estas Instruções de uso antes de usar QFITLIA. **Não injete a si mesmo ou a outra pessoa até que tenham o ensinamento a fazê-lo.** Um profissional de saúde poderá mostrar a você ou ao seu cuidador como preparar e injetar uma dose de QFITLIA antes de você fazê-lo sozinho pela primeira vez. Mantenha estas Instruções de uso.

Ligue para o seu médico se tiver alguma dúvida.

QFITLIA destina-se apenas para uso em adultos e adolescentes a partir de 12 anos.

O frasco de QFITLIA é para uso único apenas. Ele contém 20 mg de QFITLIA para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

Informações importantes para saber antes de injetar QFITLIA

- Leia todas as instruções cuidadosamente antes de usar QFITLIA.
- Pergunte ao seu médico com que frequência você precisará injetar o medicamento.
- **Em adolescentes (12 a 17 anos de idade), recomenda-se** que QFITLIA seja administrado por ou sob supervisão de um adulto.
- Descarte a seringa e agulha(s) usadas imediatamente após o uso.
- **Não** reutilize o frasco, seringa ou agulha de QFITLIA.
- QFITLIA é apenas para uso subcutâneo. **Não** injete QFITLIA em uma veia.

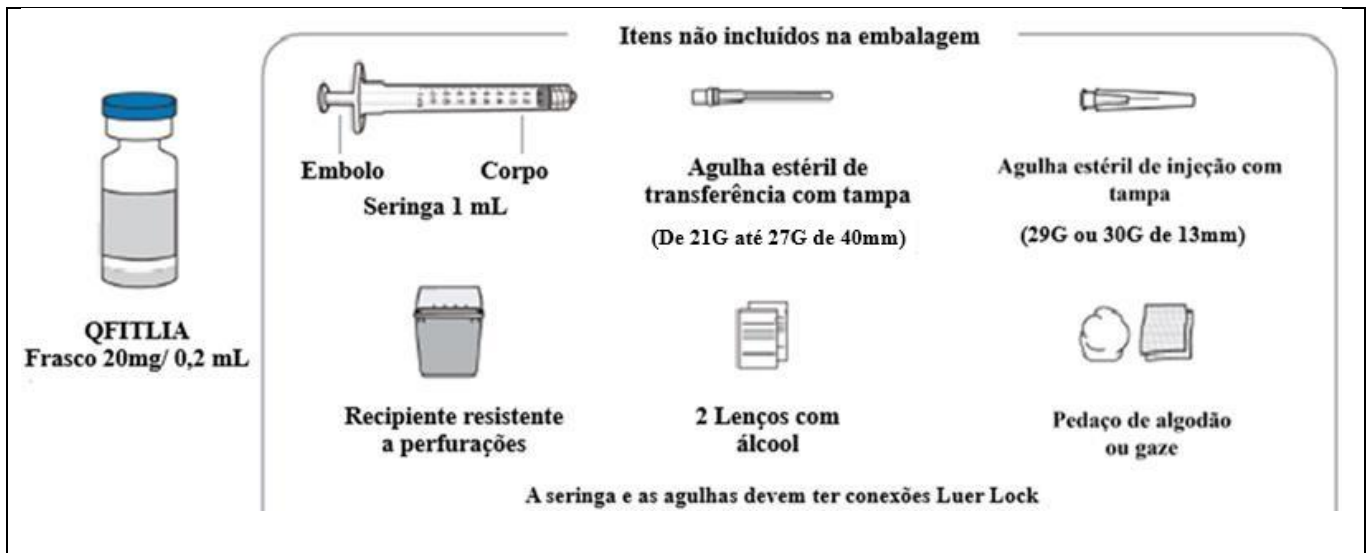
Armazenamento do frasco de QFITLIA

- Armazene o frasco QFITLIA em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).
- Armazene o frasco de QFITLIA na embalagem original para proteger da luz.
- **Não** agite o frasco de QFITLIA em nenhum momento.
- **Não** aqueça o frasco de QFITLIA.
- **Não** congele o frasco de QFITLIA.
- **Não** coloque o frasco de QFITLIA sob luz solar direta.
- **Mantenha o frasco de QFITLIA e todos os medicamentos fora do alcance de crianças.**

A) Prepare-se para injetar

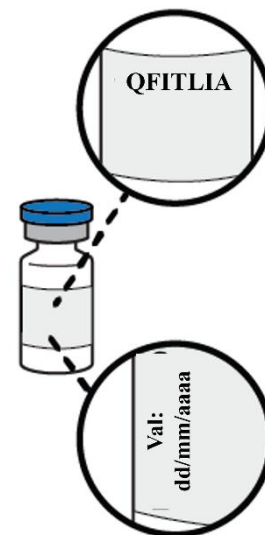
A1) Reúna os suprimentos

Encontre uma superfície de trabalho limpa e plana. Certifique-se de ter os seguintes suprimentos:



A2) Verifique o frasco.

- **Não** use o frasco de QFITLIA se ele tiver caído ou sido danificado.
- Verifique o rótulo no frasco para ter certeza de que você tem o medicamento e a dose corretos.
- **Verifique a data de validade.**
- **Não** use QFITLIA se a data de validade do frasco tiver passado.



A3) Verifique o medicamento.

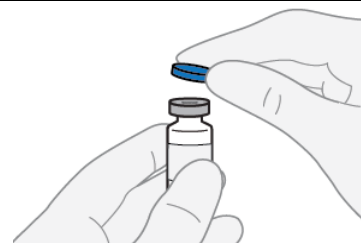
- Observe o medicamento no frasco para ter certeza de que ele está límpido e incolor a amarelo claro.
- **Não** use QFITLIA se o líquido no frasco estiver descolorido ou turvo, ou se contiver flocos ou partículas visíveis.

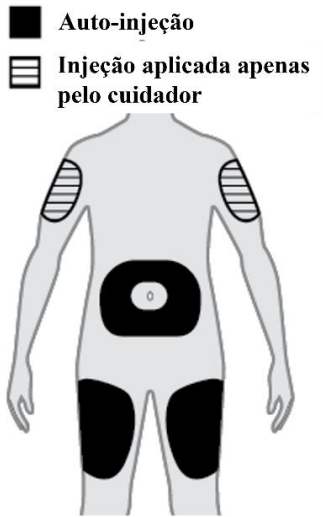
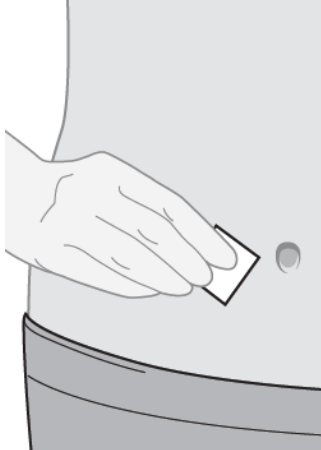
A4) Lave bem as mãos com água e sabão.

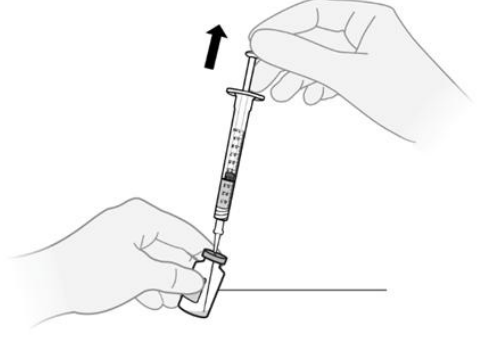
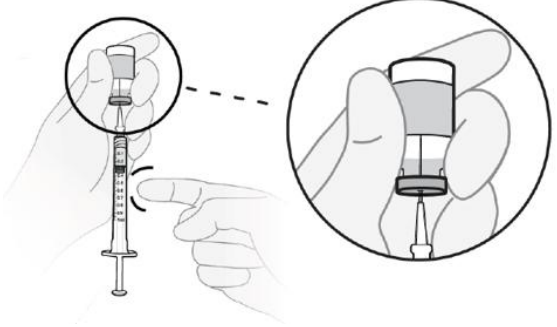
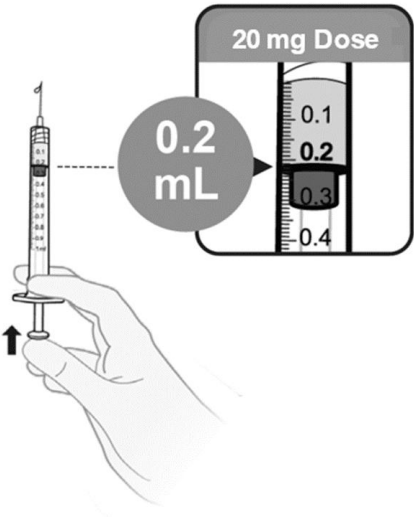


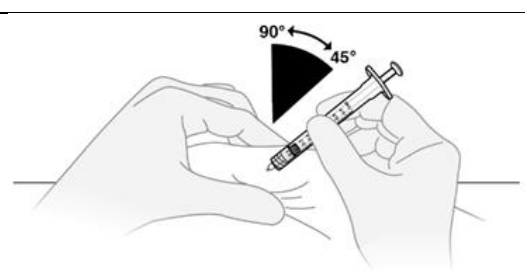
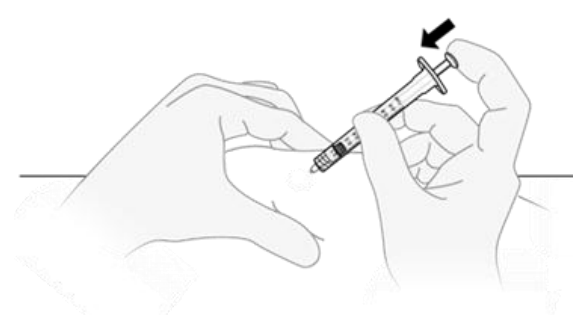
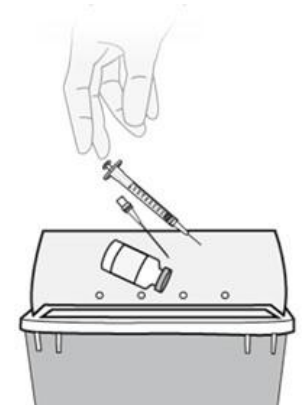
A5) Remova o lacre protetor do frasco de QFITLIA.

Não remova a tampa de borracha.



A6) Limpe a tampa de borracha do frasco com um algodão ou gaze umedecido em álcool e deixe secar.	
B) Escolha e prepare o local da injeção	
B1) Escolha o local da injeção. • Coxa • Abdômen, exceto 5 cm ao redor do umbigo. • Um cuidador também pode injetar na área externa do braço. • Não injete na pele que esteja sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes, ou em áreas com veias visíveis. • Não injete em uma veia. Apenas para uso subcutâneo. Não injete através de roupas.	 Auto-injeção Injeção aplicada apenas pelo cuidador
B2) Prepare o local da injeção. • Limpe o local da injeção com um lenço umedecido com álcool. • Deixe a pele secar antes de injetar. • Não toque no local da injeção novamente nem sobre nele antes da injeção.	
C. Prepare a injeção	
C1) Conecte a agulha de transferência à seringa e remova a tampa da agulha. • Segure a seringa no meio do corpo e, apontando a agulha para longe de você, puxe a tampa da agulha diretamente para fora da seringa. • Não toque na agulha. • Não tampe novamente a agulha.	

C2) Retire toda a solução. • Empurre a agulha através do centro da tampa de borracha do frasco. • Incline o frasco e certifique-se de que a ponta da agulha esteja na solução QFITLIA. Puxe a haste do êmbolo para retirar toda a solução para dentro da seringa.	
C3) Verifique se há bolhas de ar. • Deixe a agulha no frasco e vire a seringa e o frasco de cabeça para baixo (com o frasco em cima). • Se houver bolhas de ar na seringa, segure a seringa em linha reta e bata na lateral da seringa até que as bolhas flutuem para o topo. • Empurre a haste do êmbolo para empurrar as bolhas para fora da seringa.	
C4) Remova a agulha do frasco e desprenda a agulha da seringa. • Remova a agulha de transferência do frasco. • Desconecte cuidadosamente a agulha usada da seringa e descarte a agulha e o frasco usados em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes.	
C5) Conecte a agulha de injeção de 29 ou 30 gauge à seringa e remova a tampa da agulha. • Conecte a agulha de injeção à seringa. • Segure o corpo da seringa e puxe a tampa da agulha diretamente para fora da seringa. • Não toque na agulha. • Não tampe novamente a agulha.	
C6) Ajuste o êmbolo para a dose prescrita. Empurre a haste do êmbolo para expelir a solução até que você tenha a dose prescrita (0,2 ml para a dose de 20 mg) na seringa.	

D) Injete QFITLIA D1) Aperte a pele para formar uma dobra e insira a agulha. Aperte suavemente a pele para formar uma dobra no local da injeção limpo. Insira a agulha na dobra da pele em um ângulo de 45° a 90°.	
D2) Injete QFITLIA. Relaxe a dobra da pele. Empurre lentamente a haste do êmbolo até o fundo do corpo da seringa, certificando-se de ter injetado toda a solução de QFITLIA.	
D3) Retire suavemente a agulha e a seringa do local da injeção. • Não tampe novamente a agulha usada. Recolocar a tampa na agulha pode causar uma lesão por picada de agulha. • Não esfregue a pele após a injeção. • Se você vir sangue no local, passe levemente um pedaço de algodão ou compressa de gaze. Se o local da injeção ficar avermelhado ou dolorido, ligue para o seu médico imediatamente.	
E) Descarte das agulhas e seringas usadas	
E1) Descarte as agulhas e seringas usadas em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes imediatamente após o uso. Não reutilize a seringa ou as agulhas. Mantenha o recipiente para descarte de objetos perfurocortantes fora do alcance de crianças.	

QFITLIA® 50 mg/0,5 mL

Caneta preenchida de uso único

Instrução de uso

INSTRUÇÕES DE USO

QFITLIA® (fitusirana sódica) solução injetável USO SUBCUTÂNEO

**Caneta preenchida de uso único com 0,5 mL contendo 50 mg de fitusirana sódica (100 mg/mL):
embalagem com 1 caneta.**

Estas Instruções de uso contêm informações sobre como utilizar a caneta preenchida para injetar QFITLIA.

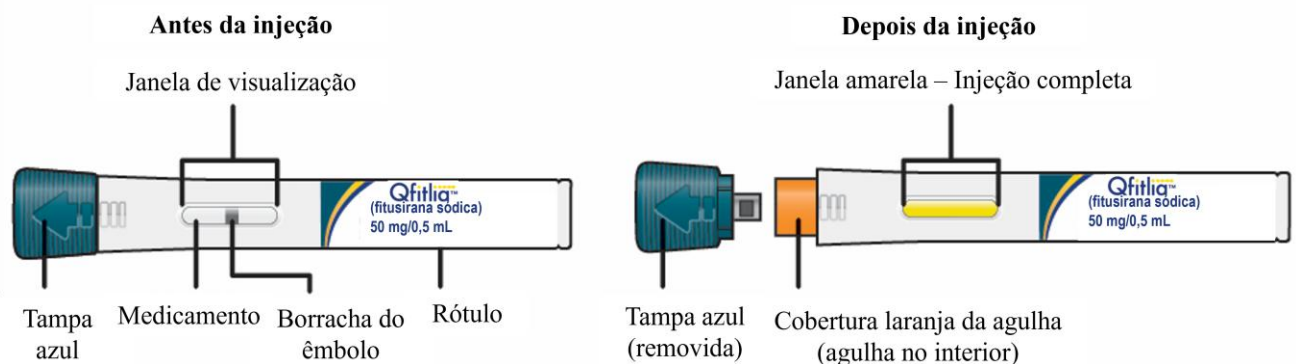
Leia estas Instruções de uso antes de usar QFITLIA. **Não injete a si mesmo ou a outra pessoa até que tenham o ensinamento a fazê-lo.** Um profissional de saúde poderá mostrar a você ou ao seu cuidador como preparar e injetar uma dose de QFITLIA antes de você fazê-lo sozinho pela primeira vez. Mantenha estas Instruções de uso.

Ligue para o seu médico se tiver alguma dúvida.

QFITLIA destina-se apenas para uso em adultos e adolescentes a partir de 12 anos.

A caneta preenchida de QFITLIA é para uso único apenas. Ele contém 50 mg de QFITLIA para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

As partes da caneta preenchida de QFITLIA são mostradas abaixo:



Informações importantes para saber antes de injetar QFITLIA

- Leia todas as instruções cuidadosamente antes de usar QFITLIA.
- Pergunte ao seu médico com que frequência você precisará injetar o medicamento.
- **Em adolescentes (12 a 17 anos de idade), recomenda-se** que QFITLIA seja administrado por ou sob supervisão de um adulto.
- Descarte a caneta preenchida usada imediatamente após o uso.
- **Não** reutilize a caneta preenchida de QFITLIA.
- QFITLIA é apenas para uso subcutâneo. **Não** injete QFITLIA em uma veia.

Armazenamento da caneta preenchida QFITLIA

- Armazene a caneta preenchida de QFITLIA em geladeira (de 2°C a 8°C).
- A caneta preenchida pode ser armazenada em temperatura ambiente até 30°C, por um período único de até 3 meses, desde que dentro do prazo de validade. Após o armazenamento à temperatura ambiente, a caneta preenchida não deve retornar à geladeira.
- Armazene a caneta preenchida de QFITLIA na embalagem original para proteger da luz.
- **Não** agite a caneta preenchida de QFITLIA em nenhum momento.
- **Não** aqueça a caneta preenchida de QFITLIA.
- **Não** congele a caneta preenchida de QFITLIA.
- **Não** coloque a caneta preenchida de QFITLIA sob luz solar direta.
- **Mantenha a caneta preenchida de QFITLIA e todos os medicamentos fora do alcance de crianças.**

A) Prepare-se para injetar

A1) Reunir suprimentos

Encontre uma superfície de trabalho limpa e plana. Certifique-se de ter os seguintes suprimentos:



- Caneta preenchida de QFITLIA



- Lenço umedecido com álcool*



- Pedaco de algodão ou gaze*



- Recipiente resistente a perfurações* (Veja Etapa D)

*Itens não incluídos na embalagem

A2) Verifique a caneta preenchida de QFITLIA

- **Observação:** A borracha do êmbolo no meio da janela é normal.
- **Não** use a caneta preenchida de QFITLIA se ela tiver caído ou sido danificada.
- **Não** use a caneta preenchida de QFITLIA se a tampa azul estiver faltando ou não estiver firmemente presa.
- **Não** use a caneta preenchida de QFITLIA se a janela de visualização estiver amarela antes do uso. Uma janela amarela significa que a caneta preenchida QFITLIA foi usada.



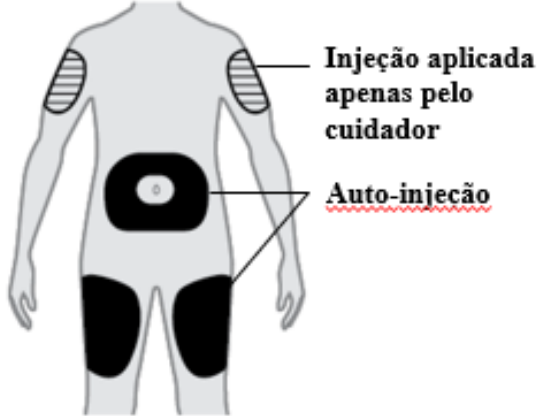
A3) Verifique o rótulo

- Verifique o rótulo para ter certeza de que você tem o medicamento e a dose corretos prescritos.

Verifique o medicamento e a dose



- Verifique a data de validade.

• Não use a caneta preenchida de QFITLIA se a data de validade tiver passado.	Verifique a data de validade 
A4) Verifique o medicamento • Observe o medicamento pela janela de visualização: ele deve ser transparente e incolor a amarelo claro. • Observação: Você pode ver bolhas de ar, isso é normal. • Não use a caneta preenchida de QFITLIA se o líquido estiver descolorido ou turvo, ou se contiver flocos ou partículas visíveis.	 Verifique a janela de visualização
A5) Se a caneta preenchida de QFITLIA tiver sido armazenada na geladeira, deixe-a atingindo temperatura ambiente por 30 minutos • Coloque a caneta preenchida de QFITLIA em uma superfície plana e deixe-a atingir temperatura ambiente de 15° a 30°C por pelo menos 30 minutos. • Não aqueça a caneta preenchida QFITLIA em um micro-ondas, água quente ou luz solar direta.	
B) Escolha e prepare do local de injeção	
B1) Lave bem as mãos com água e sabão	
B2) Escolha um local de injeção • Coxa • Abdômen, exceto 5 cm ao redor do umbigo. • Um cuidador também pode injetar na área externa do braço. • Não injete na pele que esteja sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes, ou em áreas com veias visíveis. • Não injete em uma veia. Apenas para uso subcutâneo. • Não injete através de roupas.	 Injeção aplicada apenas pelo cuidador <u>Auto-injeção</u>

B3) Prepare o local da injeção

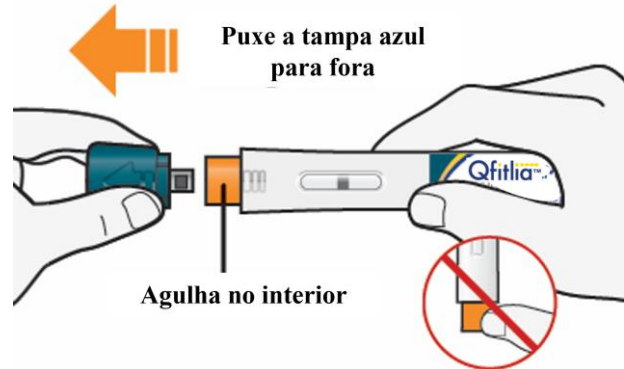
- Limpe o local da injeção com um lenço umedecido com álcool.
- Deixe a pele secar antes de injetar.
- **Não** toque no local da injeção novamente nem sobre nele antes da injeção.



C) Aplique a injeção

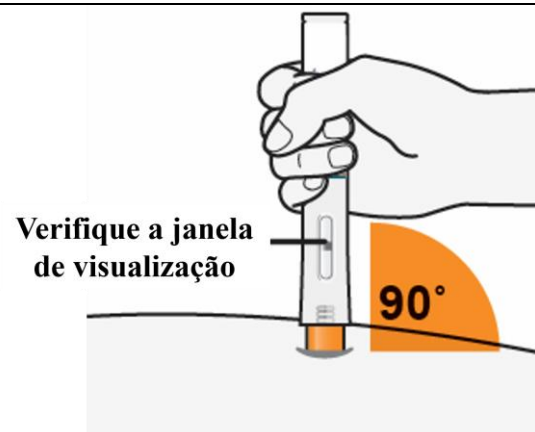
C1) Remova a tampa azul

- Remova a tampa azul puxando-a para fora, conforme mostrado. **Não** gire a tampa azul para fora.
- **Não** remova a tampa azul até estar pronto para injetar.
- **Não** toque na cobertura laranja da agulha com os dedos. A agulha está no seu interior.
- **Não** coloque a tampa azul de volta na caneta preenchida de QFITLIA após removê-la.
- **Observação:** Você pode ver uma gotícula. Isso é normal.



C2) Coloque a caneta preenchida de QFITLIA no local da injeção

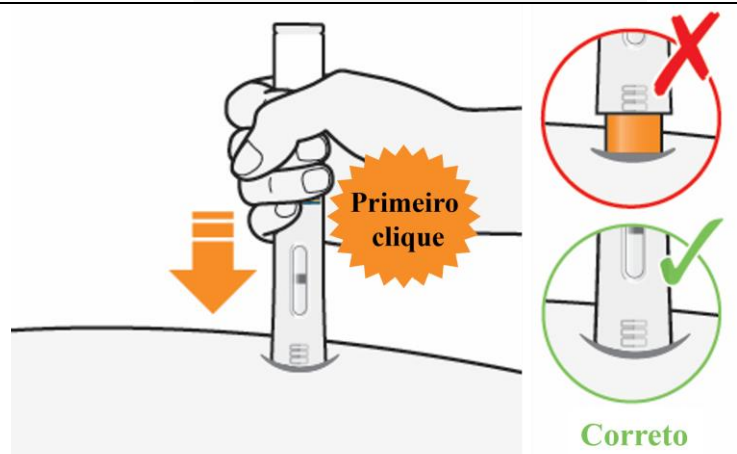
- Segure a caneta preenchida de QFITLIA conforme mostrado para que você possa ver a janela de visualização.
- Coloque a cobertura laranja da agulha sobre a pele em um ângulo de 90 graus.



C3) Pressione para baixo firmemente → Observe a janela de visualização ficar totalmente amarela

Pressione e segure firmemente a caneta preenchida de QFITLIA contra a pele **até não conseguir ver a cobertura laranja da agulha**.

- Haverá um “clique” quando a injeção começar, e
- A janela de visualização começará a ficar amarela.



Continue pressionando a caneta preenchida de QFITLIA contra a pele e observe a janela de visualização.

- A janela de visualização ficará completamente amarela e
- Você pode ouvir um **segundo “clique”**. A injeção está concluída.

Verifique a janela de visualização



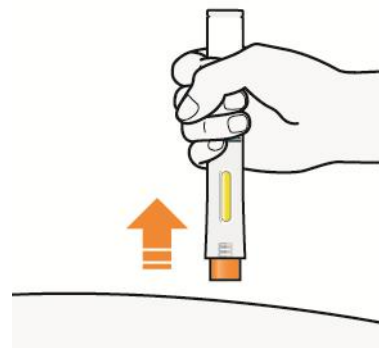
Janela de visualização totalmente amarela

Segundo clique



C4) Remover

- Depois de concluir a injeção, puxe para cima para remover a caneta preenchida de QFITLIA da pele. A cobertura laranja da agulha cobrirá a agulha.
- Se você vir sangue no local, passe levemente um pedaço de algodão ou compressa de gaze.
- **Não** esfregue a pele após a injeção.
- **Se a janela de visualização não ficar completamente amarela**, ou se parecer que você não recebeu uma dose completa, ligue para seu médico imediatamente.
- **Não** administre uma segunda dose sem falar com seu médico.



D) Descarte a caneta preenchida de QFITLIA usada

Não coloque a tampa azul de volta.

Mantenha o recipiente para descarte de objetos perfurocortantes fora do alcance de crianças.

Caneta preenchida e tampa azul



IB030725

QFITLIA®
fitusirana sódica

APRESENTAÇÕES

QFITLIA 50 mg solução injetável: Caneta preenchida de uso único com 0,5 mL contendo 50 mg de fitusirana sódica (100 mg/mL): embalagem com 1 caneta.

QFITLIA 20 mg solução injetável: Frasco-ampola de uso único com 0,2 mL contendo 20 mg de fitusirana sódica (100 mg/mL): embalagem com 1 frasco.

USO SUBCUTÂNEO **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

COMPOSIÇÃO

QFITLIA 50 mg

Cada caneta preenchida contém 50 mg de fitusirana (equivalente à 53 mg de fitusirana sódica).

QFITLIA 20 mg

Cada frasco-ampola contém 20 mg de fitusirana (equivalente à 21,2 mg de fitusirana sódica).

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, ácido fosfórico, hidróxido de sódio e água para injeção.

1. INDICAÇÕES

QFITLIA é indicado para profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade com hemofilia A ou B com ou sem inibidores do fator VIII ou IX.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de QFITLIA em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais com hemofilia A ou B com ou sem inibidores foram estabelecidas em dois estudos clínicos:

- Hemofilia A ou B com anticorpos inibitórios: ATLAS-INH (NCT03417102)
- Hemofilia A ou B sem anticorpos inibitórios: ATLAS-A/B (NCT03417245)

Os pacientes nos estudos precursores acima foram transferidos para o estudo de extensão de longo prazo ATLAS-OLE (NCT03754790).

Os estudos clínicos ATLAS-INH e ATLAS-A/B testaram a dose fixa de 80 mg uma vez ao mês de QFITLIA. Devido a eventos trombóticos com essa dose, um regime de dose de QFITLIA baseado nos níveis de antitrombina (AT-DR) com a faixa de atividade alvo de AT entre 15-35% foi implementado no ATLAS-OLE. O AT-DR foi iniciado quando os estudos ATLAS-INH e ATLAS-A/B estavam quase concluídos; portanto, a eficácia do tratamento com QFITLIA AT-DR foi avaliada comparando os dados do tratamento com QFITLIA AT-DR do estudo de extensão de longo prazo ATLAS-OLE com os dados de controle dos estudos ATLAS-INH e ATLAS-A/B. As análises de eficácia foram conduzidas de acordo com o princípio de intenção de tratar (ITT) preservando a randomização nos estudos precursores.

ATLAS-INH

O ATLAS-INH foi um estudo clínico randomizado, multicêntrico e aberto em 57 homens adultos e adolescentes (idade ≥ 12 anos) com hemofilia A ou B com anticorpos inibitórios contra o fator VIII (FVIII) ou fator IX (FIX), que receberam anteriormente tratamento sob demanda (episódico) com agentes *by pass* (BPAs) para sangramento. Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber profilaxia com QFITLIA 80 mg por injeção subcutânea uma vez ao mês (N = 38) ou BPA sob demanda para o tratamento de episódios de sangramento (N = 19) por 9 meses. A dose de 80 mg de QFITLIA não está aprovada devido a um risco aumentado de eventos trombóticos graves, eventos na vesícula biliar (incluindo a necessidade de colecistectomia) e hepatotoxicidade (consulte a Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Dos 57 participantes incluídos, todos apresentavam inibidores; 45 participantes apresentavam hemofilia A e 12 apresentavam hemofilia B. Todos os participantes do estudo eram do sexo masculino. A idade média dos participantes foi de 28,4 anos e 10 (17,5%) participantes tinham 12 a 17 anos de idade. Um total de 68,4% dos participantes eram asiáticos, 28,1% eram brancos, 1,8% eram outros e 1,8% eram de raças múltiplas; 5,3% dos participantes identificados como hispânicos ou latinos e 94,7% identificados como não hispânicos ou latinos. Em geral, as características demográficas e dos pacientes no período basal foram comparáveis entre os pacientes com hemofilia A e B.

ATLAS A/B

O ATLAS A/B foi um estudo clínico randomizado, multicêntrico e aberto em 120 homens adultos e adolescentes (idade ≥ 12 anos) com hemofilia A ou B sem anticorpos inibitórios ao FVIII ou FIX, que receberam anteriormente tratamento sob demanda (episódico) com concentrado de fator de coagulação (CFC) para sangramento. Os participantes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber profilaxia com QFILTIA 80 mg por injeção subcutânea uma vez ao mês (N = 80) ou CFCs sob demanda para tratar episódios de sangramento (N = 40) por 9 meses. A dose de 80 mg de QFILTIA não está aprovada devido a um risco aumentado de eventos trombóticos graves, eventos na vesícula biliar (incluindo a necessidade de colecistectomia) e hepatotoxicidade [consulte Seção 5. Advertências e Precauções].

Dos 120 participantes incluídos, nenhum tinha inibidores; 93 participantes tinham hemofilia A e 27 tinham hemofilia B. Todos os participantes do estudo eram do sexo masculino. A idade média dos participantes foi de 33,8 anos e 14 (11,7%) participantes tinham 12 a 17 anos de idade. Um total de 59,2% dos participantes eram asiáticos, 37,5% eram brancos, 1,7% eram negros ou afro-americanos e 1,7% eram de raças múltiplas; 3,3% dos participantes identificados como hispânicos ou latinos, 90,8% identificados como não hispânicos ou latinos e 5,8% tinham informações de etnia não relatadas. Em geral, as características demográficas e do paciente no período basal foram comparáveis entre os pacientes com hemofilia A e B.

ATLAS-OLE

Um total de 227 participantes foi transferido de dois estudos clínicos (ATLAS-INH e ATLAS-A/B) e ATLAS-PPX, um estudo cruzado em participantes que receberam anteriormente profilaxia com CFC ou BPA, e foram tratados com QFILTIA no ATLAS-OLE. Este estudo de extensão multicêntrico aberto avaliou a segurança e a eficácia a longo prazo do QFILTIA em homens adultos e pediátricos com ≥ 12 anos de idade com hemofilia A ou B, com ou sem anticorpos inibitórios contra FVIII ou FIX. Os pacientes elegíveis receberam inicialmente QFILTIA 80 mg subcutâneo uma vez por mês. O estudo foi alterado para avaliar a eficácia e a segurança do AT-DR. Um total de 213 participantes foi subsequentemente transferido para AT-DR visando a atividade de AT de 15-35%. No regime de dose baseado nos níveis de AT, a dose inicial de QFILTIA foi de 50 mg uma vez a cada dois meses e a administração foi ajustada individualmente com base no nível de atividade de AT utilizando o teste de Antitrombina INNOVANCE. A dose poderia ser aumentada para 50 mg uma vez ao mês ou 80 mg uma vez ao mês, ou diminuída para 20 mg uma vez a cada dois meses ou 20 mg uma vez ao mês, ou o tratamento descontinuado se a atividade AT $< 15\%$ na dose mais baixa. Nenhum paciente necessitou de escalonamento para 80 mg uma vez ao mês para atingir a faixa de AT alvo. A dose necessária para manter a atividade de AT entre 15 e 35% em pacientes que iniciaram a dosagem com 50 mg a cada dois meses foi: 50 mg a cada dois meses (35,8% dos participantes), 50 mg a cada mês (15,7% dos participantes), 20 mg a cada dois meses (30,9% dos participantes) ou 20 mg a cada mês (2,9% dos participantes). Um total de 14,7% dos participantes descontinuou o QFILTIA devido a mais de uma atividade de AT $< 15\%$.

Pacientes com distúrbios de coagulação conhecidos e coexistentes, exceto hemofilia A ou B, aumento do risco de trombose, conforme avaliado pelo histórico de tromboembolismo arterial ou venoso, doença valvular significativa ou fibrilação atrial, ou distúrbio trombofílico coexistente (p. ex., mutação do fator V de Leiden), atividade de AT $< 60\%$ na triagem, contagem de plaquetas $\leq 100.000/\mu\text{l}$, TFG ≤ 45 ml/min (usando a equação MDRD - Modification of Diet in Renal Disease) ou doença hepática clinicamente significativa não foram elegíveis para inclusão.

Dos 227 participantes incluídos, 78 participantes apresentaram inibidores (hemofilia A = 59 e hemofilia B = 19) e 149 participantes não apresentaram inibidores (hemofilia A = 115 e hemofilia B = 34). Todos os pacientes no estudo eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 29,7 anos e 39 (17,2%) pacientes tinham 12-17 anos de idade. A maioria dos pacientes era asiática (52,9%) ou branca (41%). Em geral, as características demográficas e dos pacientes na avaliação inicial foram comparáveis entre os pacientes com ou sem inibidores, bem como entre os pacientes com hemofilia A e B.

A eficácia de QFITLIA foi avaliada por uma duração de 7 meses (período de eficácia primária) após um período de ajuste de dose de 6 meses. A taxa anualizada de sangramento (ABR) mediana observada (IQR) foi de 3,7 (0,0; 7,5) no total, 1,9 (0,0; 5,6) em pacientes com inibidor e 3,8 (0,0; 11,2) em pacientes sem inibidor.

Profilaxia com QFITLIA em comparação com BPA ou CFC sob demanda

Os resultados de eficácia da profilaxia com QFITLIA usando AT-DR no ATLAS-OLE em comparação com os dados de controle de BPA ou CFC sob demanda dos estudos ATLAS-INH e ATLAS-A/B com relação à taxa de sangramentos tratados, sangramentos espontâneos tratados e sangramentos articulares tratados estão apresentados na **Tabela 1** (participantes com inibidores) e **Tabela 2** (participantes sem inibidores) abaixo.

Tabela 1 - Taxa anual de sangramentos para sangramentos tratados com profilaxia com QFITLIA versus BPA sob demanda em participantes com ≥ 12 anos de idade com inibidores

Desfecho	QFITLIA AT-DR (N = 38)	BPA sob demanda (N = 19)
Todos os sangramentos tratados		
ABR (IC de 95%)*	5,1 (2,8, 9,5)	19,1 (11,8, 31,0)
% de redução		73%
Valor de p		p=0,0006
Sangramentos espontâneos tratados		
ABR (IC de 95%)*	3,1 (1,8, 5,4)	17,1 (9,9, 29,6)
% de redução		82%
Valor de p		< 0,0001
Sangramentos articulares tratados		
ABR (IC de 95%)*	4,0 (2,5, 6,2)	14,4 (9,0, 23,1)
% de redução		73%
Valor de p		p = 0,0001

ABR = taxa anual de sangramento; AT-DR = regime de dose baseado em AT; BPA = agentes *by pass*;
IC = intervalo de confiança.

*Com base no modelo de regressão binomial negativo.

Tabela 2 - Taxa anual de sangramento para sangramentos tratados com profilaxia com QFITLIA versus CFC sob demanda em participantes com idade ≥ 12 anos sem inibidores

Desfecho	QFITLIA AT-DR (N = 80)	CFC sob demanda (N = 40)
Todos os sangramentos tratados		
ABR (IC de 95%)*	9,0 (5,6, 14,5)	31,4 (20,5, 48,2)
% de redução		71%
Valor de p		p < 0,0001
Sangramentos espontâneos tratados		
ABR (IC de 95%)*	5,4 (3,7, 8,0)	21,0 (14,0, 31,6)
% de redução		74%
Valor de p		p < 0,0001
Sangramentos articulares tratados		
ABR (IC de 95%)*	6,2 (4,2, 9,2)	21,6 (14,6, 31,9)
% de redução		71%
Valor de p		p < 0,0001

ABR = taxa anual de sangramento; AT-DR = regime de dose baseado em AT; CFC = concentrado do fator de coagulação; IC = intervalo de confiança.

* Com base no modelo de regressão binomial negativo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

QFITLIA é um pequeno RNA de fita dupla de interferência conjugado ao GalNAc que usa uma via de ocorrência natural chamada interferência de RNA (RNAi) para atingir especificamente a degradação do RNA mensageiro AT (mRNA), resultando na redução dos níveis plasmáticos de AT.

Farmacodinâmica

Em estudos clínicos com QFITLIA em pacientes com hemofilia, a medida farmacodinâmica primária avaliada foi a medição da atividade da AT plasmática.

A hemofilia A ou B é um distúrbio hemorrágico caracterizado por uma deficiência do fator VIII ou FIX de coagulação funcional, respectivamente. A administração de QFITLIA diminui o nível plasmático de AT, resultando em aumento da geração de trombina e, portanto, reduzindo o sangramento em pacientes com hemofilia A ou B, independentemente da situação do inibidor. A redução no nível de AT resulta em aumento da geração de trombina e melhora da hemostasia que foram associadas a um risco reduzido de sangramento em pacientes com hemofilia A ou B, com e sem inibidores. Níveis mais baixos de atividade de AT estão associados a menores taxas anualizadas de sangramento (ABR). No entanto, atividade persistente da AT < 15% é um fator de risco para eventos trombóticos; a relação monotônica crescente entre AT e ABR foi confirmada por modelagem e simulação.

Simulações para estimar o tempo para a atividade da AT atingir o estado de equilíbrio revelaram que, independentemente do regime de dose, mais de 99% dos participantes atingiram níveis de AT em estado estável (definidos como < 10% de variabilidade entre medidas consecutivas) em até 23 semanas após o início da administração da dose QFITLIA ou após o escalonamento ou redução gradual da dose. A persistência da atividade de AT < 60% (impacto insignificante de QFITLIA na coagulação na atividade de AT > 60%) após a descontinuação do tratamento com QFITLIA foi estimada em aproximadamente 6 meses, após as quais doses padrão de CFC/BPA podem ser administradas. Em pacientes com atividade de AT < 15%, o tempo necessário antes do início de uma dose mais baixa foi estimado em 12 semanas para maximizar a recuperação da atividade de AT para a faixa-alvo de 15% a 35%. A redução da AT não diferiu entre pacientes com hemofilia A ou B, com ou sem inibidores.

Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas (PK) da fitusirana sódica foram avaliadas após a administração de QFITLIA em pacientes com hemofilia A e B, com ou sem inibidores, conforme resumido na [Tabela 3](#). A PD de QFITLIA é orientada pela PK hepática em vez da PK plasmática. A estratégia de dosagem de QFITLIA é baseada na manutenção dos níveis plasmáticos de atividade da AT entre 15 e 35% com a dosagem uma vez a cada dois meses ou uma vez ao mês em 20 ou 50 mg.

Tabela 3 - Parâmetros farmacocinéticos de QFITLIA

Parâmetros PK*	QFITLIA 20 mg	QFITLIA 50 mg
Informações gerais		
Exposição em estado de equilíbrio:		
C _{máx} (ng/ml)	34,4 (10,1) [29%]	84,1 (58,7) [70%]
AUC (ng.h/ml)	491 (83,8) [17%]	1290 (377) [29%]
Proporcionalidade da dose	QFITLIA exibiu um aumento proporcional à dose na exposição plasmática após administração SC.	
Acúmulo [†]	Não foi observado acúmulo de QFITLIA após doses múltiplas semanais ou mensais.	
Absorção		
t _{máx} (h)	2,88 (0,5 - 4,33)	3,78 (0,42 - 11,90)
Distribuição [‡]		
V _{ss} /F	431 (135) [31%]	570 (713) [125%]
Ligação a proteínas [§]	96,6% na exposição clinicamente relevante (0,5 micrograma/mL)	

Eliminação		
t _{1/2} (h)	5,57 (2,36) [42%]	7,98 (4,74) [59%]
CL/F	41,9 (8,39) [20%]	50,8 (71,1) [140%]
Metabolismo		
Via primária	QFITLIA é metabolizado por endo- e exo-nucleases em oligonucleotídeos de comprimentos variados, que são metabolizados em oligonucleotídeos de comprimentos ainda mais curtos. QFITLIA não é um substrato para CYP450 ou transportadores.	
Metabólito principal	AS(N-1)3'	
Excreção		
Via primária	-	Média de 14,6% da dose administrada de 50 mg de QFITLIA é recuperada inalterada na urina de 0-24 horas

AUC = área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo extrapolada ao infinito; CL/F = eliminação aparente; C_{máx} = concentração plasmática máxima; CV = coeficiente de variação; PK = farmacocinética(s); DP = desvio padrão; t_{1/2} = meia-vida de eliminação terminal; t_{máx} = tempo até a concentração máxima; Vss/F = volume de distribuição aparente

* Salvo indicação em contrário, os parâmetros PK nesta tabela são do estudo LTE15174. Todos os parâmetros PK são estimados usando análise não compartimental (NCA) e são apresentados como média (DP) [CV%], exceto para t_{máx}, que é apresentado como mediana (intervalo)

† Estudo TDR14767 (ALN-AT3SC-001)

‡ QFITLIA distribui-se principalmente ao fígado após injeção subcutânea.

§ Dados *in vitro*

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidrogas (ADA) depende fortemente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de ADA nos estudos descritos na seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA com a incidência de ADA em outros estudos, incluindo os de QFITLIA ou de outros produtos à base de fitusirana sódica.

Durante o tratamento com QFITLIA (até 250 semanas) em quatro estudos, 10 de 290 adultos com hemofilia (3,4%) desenvolveram ADAs. Todos os pacientes apresentaram baixos títulos de ADA, e a maioria apresentou ADAs transitórias. Não foi identificado efeito clinicamente significativo dos ADAs na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia de QFITLIA.

Populações especiais

Sexo

QFITLIA foi estudado apenas em pacientes do sexo masculino.

Raça

As análises farmacocinéticas populacionais não identificaram nenhuma diferença clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos com base na raça.

Idosos

Nos estudos pivotais, 3 pacientes tratados com QFITLIA tinham ≥ 65 anos de idade. Os estudos clínicos do QFITLIA não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens.

Pediátrico

A segurança e a eficácia de QFITLIA ainda não foram estabelecidas em crianças < 12 anos de idade.

Insuficiência hepática

Não foi conduzido nenhum estudo clínico para avaliar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética de QFITLIA. Elevações das transaminases séricas foram observadas em estudos clínicos [ver item 5. Advertências e Precauções]. Evite o uso de QFITLIA em pacientes com insuficiência hepática comprovada (Classes A, B e C de *Child-Pugh*).

Insuficiência renal

Não foi realizado nenhum estudo clínico para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética de QFITLIA. Nos estudos pivotais, 12 participantes apresentaram insuficiência renal leve ($\text{TFGe} \geq 60$ a < 90 ml/min/1,73 m²) e 1 participante apresentou insuficiência renal moderada (TFGe 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m²). A análise de PK populacional não indicou impacto da insuficiência renal na exposição ($\text{C}_{\text{máx}}$ e AUC) à QFITLIA em pacientes com insuficiência renal leve.

Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

QFITLIA não foi mutagênico ou clastogênico em estudos de toxicidade genética (ou seja, ensaio de mutação reversa bacteriana in vitro; ensaio de aberração cromossômica in vitro em linfócitos do sangue periférico humano; teste de micronúcleo de medula óssea in vivo em ratos).

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos Sprague Dawley, a fitusirana não foi carcinogênica até a dose mais alta testada após administração subcutânea em doses de 0,03, 0,1 ou 0,3 mg/kg/semana em machos e 0,1, 0,3 ou 1 mg/kg/semana em fêmeas. Todas as doses em machos e fêmeas ficaram abaixo da dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 50 mg por mês, com base em comparações de área de superfície corporal (ASC), devido à sensibilidade dos animais do tipo selvagem aos efeitos farmacológicos da fitusirana.

A fitusirana não foi carcinogênica em camundongos Tg-rasH2 após administração subcutânea em doses de 0,05, 0,15 ou 0,5 mg/kg/semana em machos e 0,025, 0,08 ou 0,25 mg/kg/semana em fêmeas por 26 semanas.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Em um estudo de toxicologia crônica de doses repetidas em ratos Sprague Dawley, os machos tratados com fitusirana receberam doses subcutâneas de 0,25, 0,5 ou 1 mg/kg/semana por 16 semanas e, em seguida, foram coabitados com fêmeas sem tratamento prévio com fitusirana. Não foram observados efeitos adversos nos desfechos de fertilidade masculina. Todas as doses utilizadas em machos ficaram abaixo da MRHD com base em comparações de área de superfície corporal (ASC) devido à sensibilidade dos animais do tipo selvagem aos efeitos farmacológicos da fitusirana. Como a hemofilia é principalmente uma doença associada a homens, roedores e/ou coelhos fêmeas não foram avaliados em estudos de toxicidade de fertilidade, embriofetal e de desenvolvimento pré/pós-natal. Nenhum impacto sobre os órgãos reprodutores masculinos ou femininos foi demonstrado nos estudos de toxicologia crônica de doses repetidas. Em estudos de toxicidade subcutânea em ratos jovens, os achados foram comparáveis aos observados em ratos adultos (p. ex., mortalidade mediada farmacologicamente, diminuição dependente da dose na concentração de proteína AT).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O tratamento com QFITLIA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à fitusirana sódica ou qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos Trombóticos

Eventos trombóticos sérios foram relatados em participantes tratados com QFITLIA.

Eventos trombóticos foram relatados em 2,6% dos participantes que receberam a dose de 80 mg uma vez por mês (2,3 eventos por 100 pessoas-ano), incluindo um evento fatal de trombose sinusal venosa cerebral. A dose de 80 mg uma vez por mês não é aprovada ou recomendada para uso. Eventos trombóticos foram relatados em 1,4% dos participantes que receberam profilaxia com QFITLIA usando o regime de dose baseado em antitrombina (AT-DR) que teve como alvo a atividade AT de 15 a 35% (0,8 eventos por 100

peessoas-anos). Participantes com trombofilia estabelecida ou histórico de trombose geralmente foram excluídos dos estudos com QFITLIA.

O risco de trombose é maior em pacientes com atividade persistente de AT < 15%, com comorbidades que predisõem à trombose, quando as diretrizes de tratamento de sangramento não são seguidas no contexto pós-operatório, quando há um cateter venoso permanente e com o uso da dose de 80 mg uma vez por mês (não baseada em AT). O tratamento de episódios de sangramento episódicos com CFC ou BPA em uma dose maior ou mais frequente do que o recomendado também pode aumentar o risco trombótico (consulte a Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). A decisão de utilizar regimes posológicos mais altos de CFC ou BPA no contexto de hemostasia inadequada requer uma avaliação dos benefícios e riscos e monitoramento clínico rigoroso.

Monitore a atividade de AT usando um teste específico e direcione a atividade de AT para 15-35% para reduzir o risco de trombose (consulte a Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de eventos trombóticos. Interrompa a profilaxia com QFITLIA em pacientes com um evento trombótico e gerencie conforme indicado clinicamente.

Informe os pacientes tratados com QFITLIA para monitorar e relatar sinais e sintomas de eventos trombóticos. Considere os benefícios e riscos de retomar a profilaxia com QFITLIA após a resolução do evento trombótico.

Avise o paciente e/ou cuidador sobre o risco de eventos trombóticos durante o tratamento com QFITLIA. Informe o paciente e/ ou cuidador sobre a necessidade de medições periódicas da atividade de AT, que podem resultar em alterações na dose e/ou frequência de administração de QFITLIA para reduzir o risco de trombose. Oriente os pacientes sobre os sinais e sintomas de eventos trombóticos e procure atendimento médico imediato se ocorrerem novos sintomas de eventos trombóticos.

Uso de BPAs ou CFCs

Aconselhe o paciente e/ou cuidador a descontinuar o uso profilático de BPA ou CFC em até 7 dias após o início do tratamento com QFITLIA para reduzir o risco de eventos trombóticos. Discuta a dosagem e a frequência adequadas de BPA ou CFC para o controle do sangramento espontâneo com o paciente e/ou cuidador antes de iniciar a profilaxia com QFITLIA.

Monitoramento de exames laboratoriais

Para monitorar a atividade de AT, um ensaio específico validado de atividade cromogênica baseado no fator Xa humano deve ser usado (teste antitrombina INNOVANCE). Ensaios cromogênicos baseados no fator IIa bovino exibem grande variabilidade em baixa atividade AT, portanto, ensaios baseados no fator IIa bovino devem ser validados em baixa atividade AT ($\leq 15\%$). O ensaio cromogênico baseado no fator Xa bovino não é recomendado, pois pode subestimar a atividade AT se os níveis de AT estiverem abaixo de 36%.

Se não estiver disponível localmente, um laboratório de referência deve ser utilizado.

Doença da vesícula biliar aguda e recorrente

O tratamento com QFITLIA está associado a um aumento da ocorrência de doença da vesícula biliar aguda e recorrente, incluindo colelitíase e colecistite. A dose de 80 mg uma vez por mês não é aprovada ou recomendada para uso. Nos 270 pacientes nos estudos clínicos do QFITLIA que receberam a dose fixa (dose não baseada em AT) de 80 mg uma vez ao mês, 17% apresentaram eventos adversos na vesícula biliar e 4% (11 pacientes) foram submetidos a colecistectomia.

Em 286 pacientes que receberam QFITLIA em regimes de doses de acordo com os níveis de AT, 3,8% apresentaram eventos na vesícula biliar e 0,3% (1 paciente) foi submetido a colecistectomia.

Todos, com exceção de um dos pacientes submetidos a colecistectomia, retomaram o tratamento com QFITLIA após a cirurgia. Um paciente que começou a receber a dose fixa apresentou colangite e pancreatite causadas por doença de cálculo biliar mais de um ano após a colecistectomia enquanto recebia doses de QFITLIA de acordo com os níveis de AT.

Os pacientes diagnosticados com doença da vesícula biliar aguda ou recorrente apresentaram mais comumente dor epigástrica, dor abdominal generalizada, indigestão, náusea e/ou vômito. Se houver

suspeita de doença da vesícula biliar, são indicados exames de imagem e acompanhamento clínico apropriados.

Considerar tratamento alternativo para hemofilia em pacientes com histórico de doença sintomática da vesícula biliar. Considere a interrupção ou descontinuação do QFILTIA se ocorrer doença da vesícula biliar. Informe o paciente e/ou cuidador sobre o risco de doença da vesícula biliar aguda e recorrente durante o tratamento com QFILTIA. Oriente os pacientes sobre os sinais e sintomas da doença da vesícula biliar e sobre a necessidade de procurar atendimento médico caso surjam novos sintomas.

Hepatotoxicidade

Nos dois estudos randomizados que testaram QFILTIA 80 mg uma vez por mês, elevações da alanina transaminase sérica (ALT) e aspartato transaminase (AST) acima de 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ocorreram em 32% dos pacientes com hemofilia com inibidores e em 18% dos pacientes com hemofilia sem inibidores em comparação com nenhum evento de elevação de AST ou ALT superior a 3x LSN nos grupos de controle. Houve um caso de lesão hepática moderada (elevação de ALT > 300 U/L e bilirrubina sérica total > 3 mg/dL) atribuível ao uso de QFILTIA. Este paciente apresentou elevação dos testes hepáticos após uma dose única de 80 mg que continuou a aumentar com a administração repetida de QFILTIA 80 mg uma vez por mês. Os testes hepáticos deste paciente mostraram recuperação com a descontinuação do medicamento. QFILTIA 80 mg uma vez por mês não é aprovado ou recomendado para uso.

No regime de doses de acordo com os níveis de AT, 3,4% dos pacientes tratados com QFILTIA apresentaram pelo menos um valor de ALT superior a 3x LSN com início mediano de 89 dias após a administração inicial (intervalo de 15 a 768 dias).

Evite o uso de QFILTIA em pacientes com insuficiência hepática (classes A, B e C de *Child-Pugh*).

Obter testes hepáticos basais, incluindo AST, ALT e bilirrubina total, antes de iniciar o QFILTIA, mensalmente durante pelo menos os primeiros 6 meses de uso do QFILTIA e mensalmente durante pelo menos 6 meses após um aumento da dose e periodicamente a partir de então, conforme indicado clinicamente.

Se ocorrerem anormalidades novas ou agravadas nos testes hepáticos, realize avaliações diagnósticas apropriadas, inicie o tratamento médico conforme apropriado e monitore os parâmetros laboratoriais até que retornem ao valor basal. Se ocorrerem elevações de ALT ou AST superiores a 5x LSN, interromper o tratamento com QFILTIA. Considere os benefícios e riscos de retomar a profilaxia com QFILTIA após a resolução das elevações das transaminases. Se decidir reiniciar o QFILTIA, aguarde até que os testes hepáticos tenham retornado ao valor basal. Se o QFILTIA for reiniciado e as elevações de ALT ou AST superiores a 5x LSN ocorrerem novamente ou o paciente apresentar icterícia (bilirrubina total $\geq 2,5$ mg/dL) considerada decorrente de hepatotoxicidade com outras causas de elevação do teste hepático descartadas, descontinuar permanentemente o QFILTIA.

Informe o paciente e/ou cuidador sobre o risco de hepatotoxicidade e que exames de sangue para monitorar esse risco serão realizados antes de iniciar o tratamento com QFILTIA e periodicamente durante o tratamento. Oriente os pacientes a procurar atendimento médico caso ocorram sintomas de hepatotoxicidade.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função a cada dois meses por um período de pelo menos 6 meses. Se AST ou ALT permanecerem elevadas acima da avaliação inicial, o monitoramento do TFH deve ser continuado periodicamente a partir de então.

Interferências com testes laboratoriais e diagnósticos

A redução da antitrombina não afeta os testes laboratoriais baseados em coagulação usados rotineiramente, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e todos os ensaios baseados no TTPa, como atividade do fator VIII (FVIII) ou fator FIX (FIX) de um estágio, ensaios Bethesda do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) (baseado em coagulação) para títulos de inibidores do FVIII e FIX, ensaio de atividade cromogênica do tempo de trombina (TT) de um estágio, baseado no tempo de protrombina (TP), FVIII e FIX.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade sistêmica não foram relatadas em estudos clínicos de QFILTIA. Se ocorrerem sinais ou sintomas consistentes com hipersensibilidade, aconselhe seu paciente para

descontinuar QFITLIA e entrar em contato com um médico e/ou buscar atendimento de emergência imediato.

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de QFITLIA em mulheres grávidas para avaliar um risco associado ao medicamento de defeitos congênitos importantes, aborto espontâneo ou outros resultados adversos maternos ou fetais. Estudos de reprodução em animais prenhes não foram conduzidos com fitusirana. Não se sabe se o QFITLIA pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

QFITLIA deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial para a mãe superar os riscos potenciais, incluindo aqueles para o feto.

O risco de base estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco de base de defeito congênito, perda ou outros resultados adversos.

Mulheres em idade fértil

Contraceptivos hormonais à base de estrogênio são um fator de risco estabelecido para trombose em mulheres com deficiência hereditária de AT. Mulheres em idade fértil devem usar contracepção não hormonal antes de iniciar e durante o tratamento com QFITLIA.

Categoria de risco de gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Não há dados disponíveis sobre a presença de QFITLIA no leite humano, efeitos na produção de leite ou efeitos no bebê amamentado. Não se sabe se QFITLIA é ou não seguro para uso durante a amamentação.

Os benefícios de desenvolvimento e saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de utilizar QFITLIA e quaisquer possíveis efeitos adversos sobre o bebê amamentado de QFITLIA ou da condição materna subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre os efeitos sobre a fertilidade. Em um estudo toxicológico crônico de dose repetida em ratos Sprague Dawley, machos tratados com fitusirana receberam doses subcutâneas de 0,25, 0,5 ou 1 mg/kg/semana durante 16 semanas e, em seguida, foram coabitados com fêmeas não tratadas com fitusirana. Não foram observados efeitos adversos nos desfechos de fertilidade masculina. Todas as doses utilizadas em machos ficaram abaixo da MRHD com base em comparações de área de superfície corporal (ASC) devido à sensibilidade dos animais do tipo selvagem aos efeitos farmacológicos da fitusirana (consulte a Seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há evidências de que QFITLIA afete a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa para avaliar o potencial de QFITLIA de interagir com outros medicamentos coadministrados que sejam substratos, inibidores ou indutores de isoenzimas CYP ou substratos ou inibidores de transportadores de medicamentos.

Estudos *in vitro*

Os resultados de estudos *in vitro* avaliando o potencial de medicamentos coadministrados para aumentar a exposição PK de QFITLIA e o potencial de QFITLIA para aumentar a exposição PK de medicamentos coadministrados indicam que interações mediadas por CYP ou transportador entre QFITLIA e medicamentos coadministrados são improváveis em concentrações clinicamente relevantes.

Hipercoagulabilidade com uso concomitante de CFC ou BPA

A profilaxia com QFITLIA leva ao aumento da geração de trombina com aumento aditivo no pico de trombina quando usada concomitantemente com CFC ou BPA (consulte a Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

QFITLIA 20 mg (Frasco-ampola) deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) e protegido da luz.

QFITLIA 50 mg (Caneta preenchida) deve ser armazenado em geladeira (de 2°C a 8°C) e protegido da luz. A caneta preenchida pode ser armazenada em temperatura ambiente de até 30°C, por um período único de até 3 meses, desde que dentro do prazo de validade. Após o armazenamento à temperatura ambiente, a caneta preenchida não deve retornar à geladeira.

Não agite o QFITLIA em nenhum momento. Não aqueça o QFITLIA. Não congele. Não aplique luz solar direta.

Descarte qualquer QFITLIA não utilizado.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

Solução estéril límpida, incolor a amarelo claro essencialmente livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para uso subcutâneo.

O uso de QFITLIA é recomendado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de hemofilia e/ou distúrbios hemorrágicos. Monitorar a atividade de AT utilizando o teste antitrombina INNOVANCE (consulte a Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Medir a atividade de AT antes do início do QFITLIA. Não inicie a administração de QFITLIA se a atividade AT for < 60%. Após o início do tratamento com QFITLIA, os pacientes podem continuar sua profilaxia prévia com concentrados de fator de coagulação (CFC) ou agente *by pass* (BPA) durante os primeiros 7 dias de tratamento. Descontinuar a profilaxia com CFC ou BPA no máximo 7 dias após a dose inicial de QFITLIA.

A dose inicial de QFITLIA é de 50 mg uma vez a cada dois meses por via subcutânea. A dose e/ou o intervalo de administração devem ser ajustados, se necessário, para manter a atividade da antitrombina (AT) entre 15-35% (consulte a [Tabela 4](#) e a Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Tabela 4 - Modificação da dose com base nos níveis de atividade de AT

Última dose administrada	Nível de atividade antitrombina	Modificação da dose
50 mg a cada 2 meses	Menos de 15%	20 mg a cada 2 meses
	15% a 35%	Continuar a dosagem atual
	Mais de 35% após 6 meses	50 mg por mês
20 mg a cada 2 meses	Menos de 15%	Descontinuar QFITLIA
	15% a 35%	Continuar a dosagem atual

	Mais de 35% após 6 meses	20 mg por mês
--	--------------------------	---------------

A atividade de AT deve ser medida, utilizando teste apropriado, antes do início do tratamento com QFILTIA e, em seguida, nas semanas 4 (mês 1), 12 (mês 3), 20 (mês 5) e 24 (mês 6) após a dose inicial e após qualquer modificação da dose

- Se qualquer atividade de AT for < 15%, é necessária uma redução da dose. A dose mais baixa deve ser iniciada 3 meses após a dose anterior. As medições AT devem ser reiniciadas após uma redução da dose.

- Se a atividade na AT for > 35% após 6 meses, ou se o paciente não tiver alcançado controle satisfatório do sangramento, o escalonamento da dose deve ser considerado. As medições de AT devem ser reiniciadas após um escalonamento de dose.

- Após o período inicial de monitoramento de AT, recomenda-se medir a atividade de AT anualmente. Medições adicionais podem ser consideradas se o estado clínico do paciente tiver mudado.

Após a interrupção da administração de QFILTIA, o monitoramento de AT de rotina não é necessário, a menos que o paciente esteja tendo sangramentos e o tratamento com CFC/BPA seja necessário. Com base nos dados dos estudos clínicos, a maioria dos participantes tem uma atividade de AT > 60% até 6 meses após a última dose, após a qual doses normais de CFC/BPA podem ser usadas.

Orientação para controle de sangramentos espontâneos

Para pacientes que usam tratamento sob demanda com CFC ou BPA, após o início de QFILTIA, o regime de dosagem anterior da terapia com CFC ou BPA pode ser usado para tratar episódios de sangramento espontâneo apenas nos primeiros 7 dias.

Se ocorrer episódios de sangramento espontâneo após 7 dias da primeira dose QFILTIA, os sangramentos devem ser tratados com uma dose e frequência reduzidas de CFC/BPA para minimizar o risco de eventos trombóticos. Inicialmente, a dose baseada no peso de um CFC/BPA deve ser reduzida pela metade, e o intervalo de dosagem deve ser dobrado em comparação com a dose de rotina ([Tabela 5](#)). Se o controle hemostático adequado não for alcançado, doses mais altas podem ser usadas a critério clínico. O uso combinado de antifibrinolíticos com CFC ou BPA não foi estudado em estudos clínicos.

Tabela 5 - Orientação para controle de sangramentos

	Fator VIII	Fator IX (SHL)	Fator IX (EHL)	CCPa	rFVIIa
Dose recomendada	10 UI/kg (máximo: 20 UI/kg)*	20 UI/kg (máximo: 30 UI/kg)*	20 UI/kg (máximo: 30 UI/kg)*	30 U/kg (máximo: 50 U/kg)*	≤45 µg/kg
Doses repetidas	Não deve repetir em <24 horas	Não deve repetir em <24 horas	Não deve repetir em <5–7 dias	Não deve repetir em <24 horas	Não deve repetir em <2 horas

*Para situações que exigem doses mais altas, administração mais frequente ou doses múltiplas repetidas, use o julgamento clínico.

Use o padrão de tratamento para o tratamento adjuvante de episódios de sangramento e eventos trombóticos. CCPa = concentrado do complexo de protrombina ativado, EHL = meia-vida estendida, rFVIIa = Fator VII recombinante ativado, SHL = meia-vida padrão.

Uso de QFILTIA durante intervenções cirúrgicas

Em estudos clínicos, participantes com hemofilia A ou B com ou sem inibidores foram submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte (N = 60) e de pequeno porte (N = 71) sem descontinuar a profilaxia com QFILTIA. Utilizar as diretrizes de tratamento de sangramento durante o período perioperatório para tratamento hemostático.

Dose perdida

Se uma dose de QFITLIA for perdida, administre o mais rápido possível. Depois disso, reinicie o cronograma de administração de dose uma vez ao mês ou uma vez a cada dois meses, conforme aplicável, a partir da última dose.

Incompatibilidades

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

Administração

QFITLIA destina-se ao uso sob a orientação de um profissional de saúde ou cuidador. Fornecer treinamento ao paciente e/ou cuidador sobre a técnica adequada de injeção subcutânea, incluindo técnica asséptica, e o preparo e administração de QFITLIA antes do uso, de acordo com as Instruções de Uso para o frasco-ampola de 20 mg e caneta preenchida de 50 mg.

Um paciente pode auto injetar QFITLIA ou o cuidador do paciente pode administrar QFITLIA. Em pacientes adolescentes de 12 a 17 anos de idade, recomenda-se que QFITLIA seja administrado por ou sob supervisão de um adulto.

QFITLIA para administração subcutânea é uma solução límpida, incolor a amarela pálida. Não use se a solução estiver descolorida ou turva, ou se contiver flocos ou partículas visíveis. Não use QFITLIA se ele tiver caído ou sido danificado. Descarte qualquer produto não utilizado restante na caneta preenchida ou frasco.

O frasco de QFITLIA armazenado em temperatura ambiente está pronto para uso – vide Instruções de Uso.

A caneta preenchida de QFITLIA 50 mg armazenada em temperatura ambiente está pronta para uso. Porém, se foi armazenada na geladeira, remova-a da geladeira e deixe-a atingir a temperatura ambiente, por pelo menos 30 minutos – vide Instruções de Uso.

Administre a injeção subcutânea na coxa ou no abdômen, exceto 5 cm ao redor do umbigo. Um cuidador também pode injetar QFITLIA na área externa da parte superior do braço do paciente. QFITLIA não deve ser injetado na pele sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes. Não injete em uma veia.

Se o paciente estiver utilizando o frasco de dose única de QFITLIA 20 mg, recomenda-se usar uma seringa estéril de 1 ml (polipropileno ou policarbonato), uma agulha de transferência estéril (com tampa) de calibre 21 a 27G de 40 mm para retirar a solução QFITLIA do frasco e uma agulha de injeção estéril de calibre 29 ou 30G e 13 mm para injetar QFITLIA por via subcutânea (consulte as Instruções de Uso).

Descarte qualquer produto não utilizado restante na caneta preenchida ou no frasco.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do QFITLIA para o tratamento da hemofilia A ou B com ou sem inibidores do fator VIII ou IX foram estabelecidas em pacientes adolescentes com 12 anos de idade ou mais. O uso de QFITLIA em participantes pediátricos com hemofilia A e B é suportado por evidências de estudos adequados e bem controlados em pacientes adultos e pediátricos [consulte seção 9. Reações Adversas e 2. Estudos de Eficácia]. Um total de 60 pacientes pediátricos com idades entre 12 e 17 anos foi tratado com QFITLIA nos estudos clínicos.

A segurança e a eficácia de QFITLIA em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. A administração de dose recomendada para pacientes adolescentes $\geq$ 12 anos de idade é a mesma que para participantes adultos (consulte a Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Pacientes idosos

Nos estudos clínicos, 3 pacientes tratados com regime de dose baseado nos níveis de AT (QFITLIA) tinham $\geq$ 65 anos de idade. Os estudos clínicos do QFITLIA não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de QFITLIA em pacientes com insuficiência hepática significativa não foram estabelecidas.

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de QFITLIA em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≤ 45 ml/min/1,73 m² não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são baseadas em dados agrupados de 286 pacientes adultos e adolescentes do sexo masculino com hemofilia A ou B com ou sem inibidores que foram expostos a QFITLIA no regime de dose baseado nos níveis de AT. Um total de 226 pacientes eram adultos (18 anos ou mais) e 60 eram adolescentes (12 anos até menos de 18 anos). A exposição a fitusirana entre aqueles que receberam a AT-DR revisada foi de 629,6 participantes-ano. A duração mediana da exposição ao tratamento era de 918 dias, com um máximo de 1.064 dias, e a maioria dos participantes (241 [84,3%]) tinha pelo menos 12 meses de exposição à fitusirana. Os participantes receberam uma mediana de 17,0 doses de fitusirana durante o período de tratamento. A maioria dos pacientes (82,9%) teve pelo menos 12 meses de exposição a QFITLIA. O perfil de reação adversa observada da profilaxia QFITLIA foi comparável entre adolescentes e adultos, pacientes com hemofilia A e B e pacientes com ou sem inibidores.

As reações adversas mais frequentemente relatadas observadas em $> 5\%$ dos pacientes tratados com QFITLIA sob o regime de dose baseado nos níveis AT foram reações no local da injeção e aumento de ALT.

Reações adversas graves ocorreram em 4/286 (1,4%) pacientes que receberam o AT-DR, dos quais dois apresentaram reações adversas graves de colecistite.

Entre aqueles que receberam a AT-DR revisada, 5 (1,7%) participantes descontinuaram o tratamento com fitusirana devido a eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) de infarto cerebral, trombose venosa profunda pós-operatória, carcinoma hepatocelular, lesão hepática e prurido. Um total de 6 (2,1%) participantes se retirou do estudo devido a um EAET durante a AT-DR revisada. Os participantes se retiraram devido a infarto cerebral, colecistite, acidente vascular cerebral embólico, carcinoma hepatocelular, lesão hepática e prurido (relatados em 1 [0,3%] participante cada).

As reações adversas observadas em pacientes que receberam QFITLIA sob o regime de dose baseado nos níveis de AT são mostradas na [Tabela 6](#).

Listadas na [Tabela 6](#) estão as reações adversas observadas em ensaios clínicos apresentados por classe de sistema de órgãos e frequência, usando as seguintes categorias:

Reação muito comum ($> 1/10$) ($> 10\%$)

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) ($> 1\%$ e $\leq 10\%$)

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) ($> 0,1\%$ e $\leq 1\%$)

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$) ($> 0,01\%$ e $\leq 0,1\%$)

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$) ($\leq 0,01\%$)

Tabela 6 - Reações adversas relatadas nos participantes de estudos clínicos agrupados com QFITLIA sob o regime de dose baseado nos níveis de AT

Classe de sistema de órgãos do MedDRA	Reação adversa ao medicamento	Número de pacientes n (%) (N=286)	Frequência
Distúrbios gastrointestinais	Pancreatite (incluindo aguda / crônica) ¹	1 (0,3)	Incomum,
Distúrbios gerais e condições no local da injeção	Reações no local da injeção ²	16 (5,6)	Comum
Distúrbios hepato-biliares	Colecistite (incluindo aguda / crônica) ³	5 (1,7)	Comum
	Colelitíase	4 (1,4)	Comum
Investigações	Alanina aminotransferase aumentada	20 (7,0)	Comum

	Aspartato aminotransferase aumentada	11 (3,8)	Comum
	Gama glutamil transferase aumentada	8 (2,8)	Comum
	Transaminases aumentadas	1 (0,3)	Incomum
	Alcalino fosfatase aumentada	1 (0,3)	Incomum
Distúrbios vasculares	Eventos trombóticos⁴	4 (1,4)	Comum

¹Termos preferenciais: Pancreatite, Pancreatite aguda, Pancreatite crônica, Pancreatite obstrutiva

²Termos preferenciais: hematoma no local da injeção, eritema no local da injeção, dor no local da injeção, hematoma no local da injeção, atrofia no local da injeção, hemorragia no local da injeção, desconforto no local da injeção, inchaço no local da injeção, descoloração no local da injeção, prurido no local da injeção, reação no local da injeção, endurecimento no local da injeção, nódulo no local da injeção, massa no local da injeção, vesículas no local da injeção, deformação no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, dor articular no local da injeção e eritema no local da aplicação.

³Termos preferenciais: Colecistite, Colecistite aguda, Colecistite crônica

⁴Termos preferenciais: Infarto cerebral, acidente vascular cerebral embólico, trombose venosa, trombose venosa profunda pós-operatória

Eventos adversos de interesse especial

Eventos Trombóticos

Eventos trombóticos foram relatados 4 indivíduos (1,4%) recebendo o regime AT-DR. O risco de trombose foi maior em pacientes com atividade persistente de AT < 15%, quando as diretrizes de manejo do sangramento não foram seguidas no pós-operatório, com um cateter venoso permanente e com o uso da dosagem de 80 mg uma vez ao mês (**não a dosagem aprovada**). Recomenda-se o monitoramento da atividade de AT usando um teste específico, visando AT na faixa de 15-35% para reduzir o risco de trombose (consulte a seção 5. Advertências e Precauções).

Doença aguda e recorrente da vesícula biliar

No programa de desenvolvimento da fitusirana, eventos relacionados à vesícula biliar foram relatados em 3,8% dos indivíduos que receberam a AT-DR, um dos quais foi submetido à colecistectomia (consulte a seção 5. Advertências e Precauções).

Hepatotoxicidade

Entre aqueles que receberam a AT-DR revisada, 11 (3,8%), um total de participantes apresentaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento de interesse especial (EAETIE) de elevação de ALT ou AST > 3 × LSN (consulte a seção 5. Advertências e Precauções).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de sobredosagem foi relatado em estudos clínicos. Em pacientes que apresentarem superdosagem, monitorar o paciente quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e instituir tratamento sintomático adequado. Considere monitorar os níveis de AT e suspender o tratamento QFITLIA até que os níveis de AT dos pacientes estejam dentro da faixa pretendida de 15-35%.

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

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Registro: 1.8326.0511

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca registrada

Caneta preenchida 50 mg

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Ravensburg – Alemanha

Frasco-ampola 20 mg

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen – Alemanha

IB250724C

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/03/2026.

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Manual de instrução de uso de
QFITLIA®

QFITLIA® 20 mg/0,2 mL
Frasco-ampola de uso único
Instruções de uso

INSTRUÇÕES DE USO

QFITLIA® (fitusirana sódica) solução injetável USO SUBCUTÂNEO

Frasco-ampola de uso único com 0,2 mL contendo 20 mg de fitusirana sódica (100 mg/mL): embalagem com 1 frasco.

Estas Instruções de uso contêm informações sobre como utilizar o frasco para injetar QFITLIA.

Leia estas Instruções de uso antes de usar QFITLIA. **Não injete a si mesmo ou a outra pessoa até que tenham o ensinamento a fazê-lo.** Um profissional de saúde poderá mostrar a você ou ao seu cuidador como preparar e injetar uma dose de QFITLIA antes de você fazê-lo sozinho pela primeira vez. Mantenha estas Instruções de uso.

Ligue para o seu médico se tiver alguma dúvida.

QFITLIA destina-se apenas para uso em adultos e adolescentes a partir de 12 anos.

O frasco de QFITLIA é para uso único apenas. Ele contém 20 mg de QFITLIA para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

Informações importantes para saber antes de injetar QFITLIA

- Leia todas as instruções cuidadosamente antes de usar QFITLIA.
- Pergunte ao seu médico com que frequência você precisará injetar o medicamento.
- **Em adolescentes (12 a 17 anos de idade), recomenda-se** que QFITLIA seja administrado por ou sob supervisão de um adulto.
- Descarte a seringa e agulha(s) usadas imediatamente após o uso.
- **Não** reutilize o frasco, seringa ou agulha de QFITLIA.
- QFITLIA é apenas para uso subcutâneo. **Não** injete QFITLIA em uma veia.

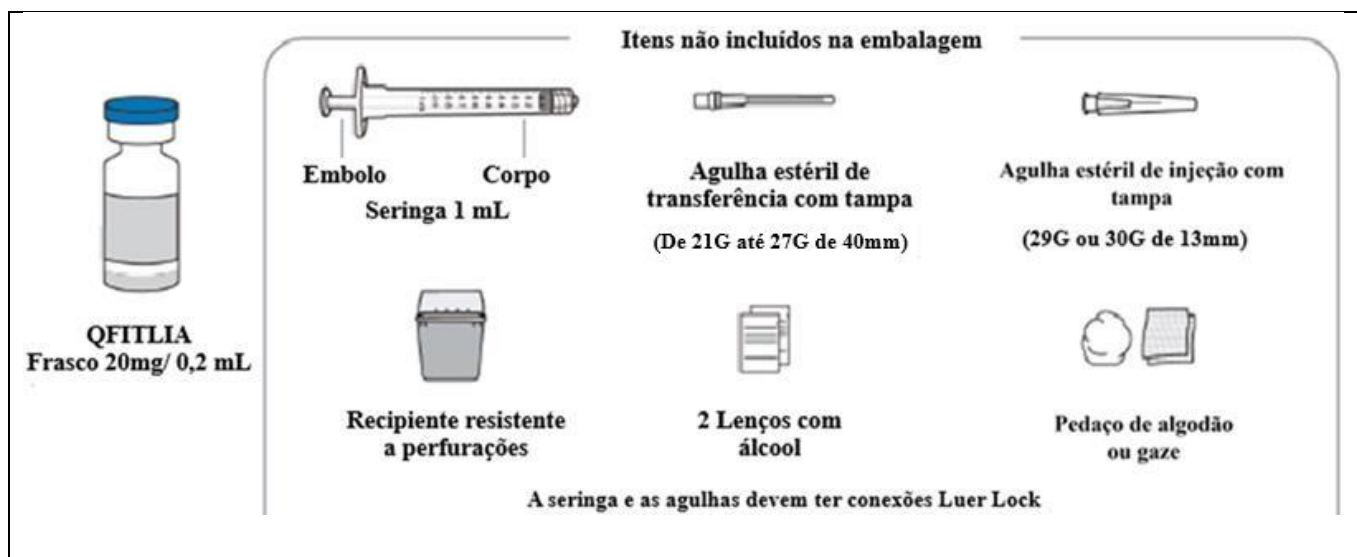
Armazenamento do frasco de QFITLIA

- Armazene o frasco QFITLIA em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).
- Armazene o frasco de QFITLIA na embalagem original para proteger da luz.
- **Não** agite o frasco de QFITLIA em nenhum momento.
- **Não** aqueça o frasco de QFITLIA.
- **Não** congele o frasco de QFITLIA.
- **Não** coloque o frasco de QFITLIA sob luz solar direta.
- **Mantenha o frasco de QFITLIA e todos os medicamentos fora do alcance de crianças.**

A) Prepare-se para injetar

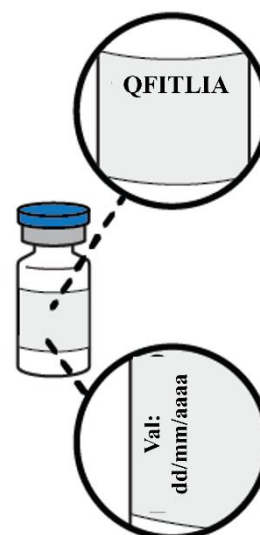
A1) Reúna os suprimentos

Encontre uma superfície de trabalho limpa e plana. Certifique-se de ter os seguintes suprimentos:



A2) Verifique o frasco.

- **Não** use o frasco de QFITLIA se ele tiver caído ou sido danificado.
- Verifique o rótulo no frasco para ter certeza de que você tem o medicamento e a dose corretos.
- **Verifique a data de validade.**
- **Não** use QFITLIA se a data de validade do frasco tiver passado.



A3) Verifique o medicamento.

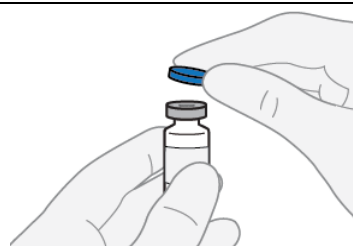
- Observe o medicamento no frasco para ter certeza de que ele está límpido e incolor a amarelo claro.
- **Não** use QFITLIA se o líquido no frasco estiver descolorido ou turvo, ou se contiver flocos ou partículas visíveis.

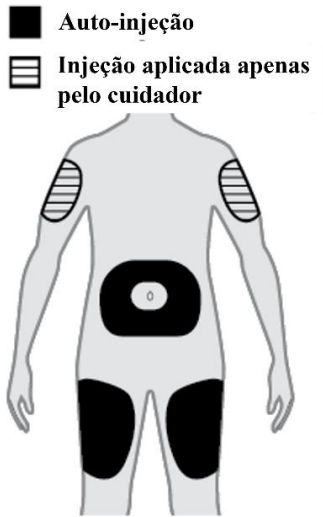
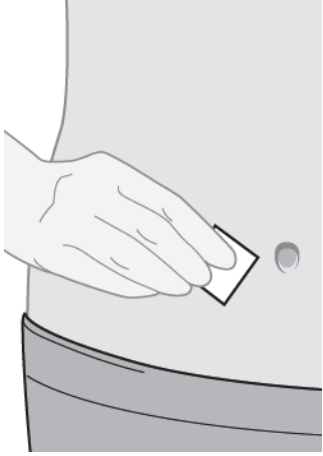
A4) Lave bem as mãos com água e sabão.



A5) Remova o lacre protetor do frasco de QFITLIA.

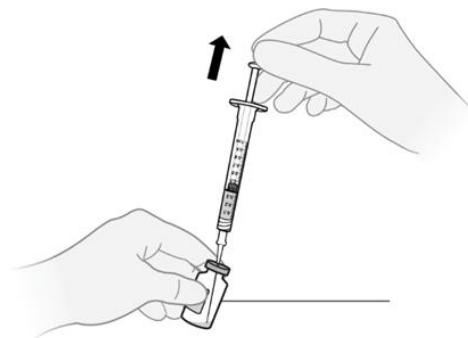
Não remova a tampa de borracha.



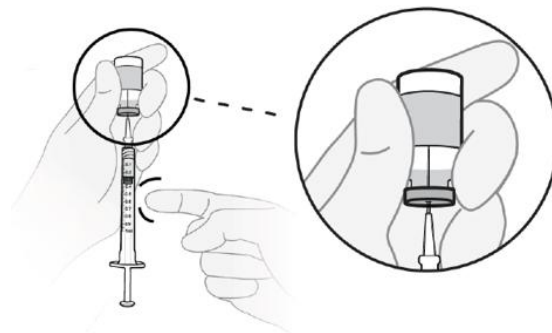
A6) Limpe a tampa de borracha do frasco com um algodão ou gaze umedecido em álcool e deixe secar.	
B) Escolha e prepare o local da injeção	
B1) Escolha o local da injeção. • Coxa • Abdômen, exceto 5 cm ao redor do umbigo. • Um cuidador também pode injetar na área externa do braço. • Não injete na pele que esteja sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes, ou em áreas com veias visíveis. • Não injete em uma veia. Apenas para uso subcutâneo. Não injete através de roupas.	 Auto-injeção Injeção aplicada apenas pelo cuidador
B2) Prepare o local da injeção. • Limpe o local da injeção com um lenço umedecido com álcool. • Deixe a pele secar antes de injetar. • Não toque no local da injeção novamente nem sobre nele antes da injeção.	
C. Prepare a injeção	
C1) Conecte a agulha de transferência à seringa e remova a tampa da agulha. • Segure a seringa no meio do corpo e, apontando a agulha para longe de você, puxe a tampa da agulha diretamente para fora da seringa. • Não toque na agulha. • Não tampe novamente a agulha.	

C2) Retire toda a solução.

- Empurre a agulha através do centro da tampa de borracha do frasco.
- Incline o frasco e certifique-se de que a ponta da agulha esteja na solução QFITLIA. Puxe a haste do êmbolo para retirar toda a solução para dentro da seringa.

**C3) Verifique se há bolhas de ar.**

- Deixe a agulha no frasco e vire a seringa e o frasco de cabeça para baixo (com o frasco em cima).
- Se houver bolhas de ar na seringa, segure a seringa em linha reta e bata na lateral da seringa até que as bolhas fluam para o topo.
- Empurre a haste do êmbolo para empurrar as bolhas para fora da seringa.

**C4) Remova a agulha do frasco e desprenda a agulha da seringa.**

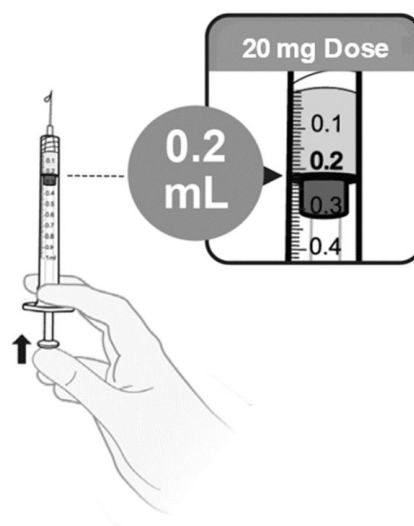
- Remova a agulha de transferência do frasco.
- Desconecte cuidadosamente a agulha usada da seringa e descarte a agulha e o frasco usados em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes.

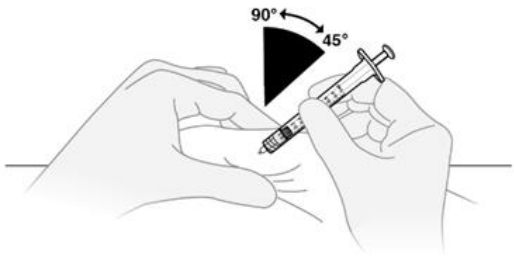
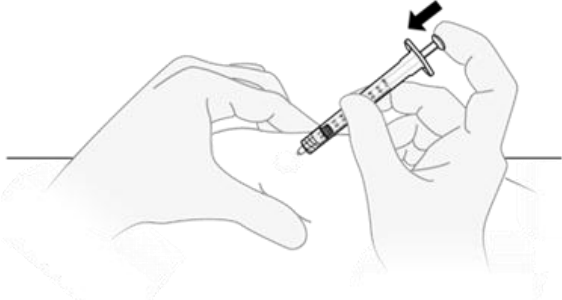
C5) Conecte a agulha de injeção de 29 ou 30 gauge à seringa e remova a tampa da agulha.

- Conecte a agulha de injeção à seringa.
- Segure o corpo da seringa e puxe a tampa da agulha diretamente para fora da seringa.
- **Não** toque na agulha.
- **Não** tampe novamente a agulha.

C6) Ajuste o êmbolo para a dose prescrita.

Empurre a haste do êmbolo para expelir a solução até que você tenha a dose prescrita (0,2 ml para a dose de 20 mg) na seringa.



D) Injete QFITLIA	
D1) Aperte a pele para formar uma dobra e insira a agulha. Aperte suavemente a pele para formar uma dobra no local da injeção limpo. Insira a agulha na dobra da pele em um ângulo de 45° a 90°.	
D2) Injete QFITLIA. Relaxe a dobra da pele. Empurre lentamente a haste do êmbolo até o fundo do corpo da seringa, certificando-se de ter injetado toda a solução de QFITLIA.	
D3) Retire suavemente a agulha e a seringa do local da injeção. • Não tampe novamente a agulha usada. Recolocar a tampa na agulha pode causar uma lesão por picada de agulha. • Não esfregue a pele após a injeção. • Se você vir sangue no local, passe levemente um pedaço de algodão ou compressa de gaze. Se o local da injeção ficar avermelhado ou dolorido, ligue para o seu médico imediatamente.	
E) Descarte das agulhas e seringas usadas	
E1) Descarte as agulhas e seringas usadas em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes imediatamente após o uso. Não reutilize a seringa ou as agulhas. Mantenha o recipiente para descarte de objetos perfurocortantes fora do alcance de crianças.	

QFITLIA® 50 mg/0,5 mL
Caneta preenchida de uso único
Instrução de uso

INSTRUÇÕES DE USO

QFITLIA® (fitusirana sódica) solução injetável USO SUBCUTÂNEO

**Caneta preenchida de uso único com 0,5 mL contendo 50 mg de fitusirana sódica (100 mg/mL):
embalagem com 1 caneta.**

Estas Instruções de uso contêm informações sobre como utilizar a caneta preenchida para injetar QFITLIA.

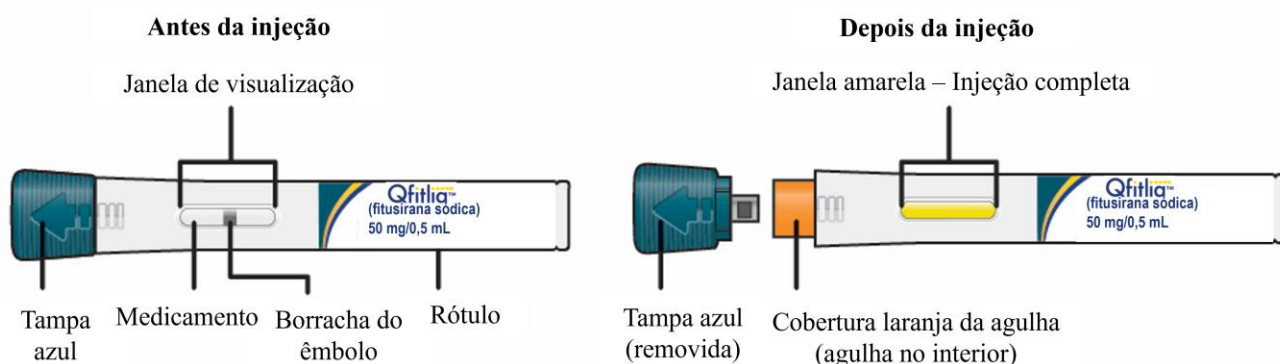
Leia estas Instruções de uso antes de usar QFITLIA. **Não injete a si mesmo ou a outra pessoa até que tenham o ensinamento a fazê-lo.** Um profissional de saúde poderá mostrar a você ou ao seu cuidador como preparar e injetar uma dose de QFITLIA antes de você fazê-lo sozinho pela primeira vez. Mantenha estas Instruções de uso.

Ligue para o seu médico se tiver alguma dúvida.

QFITLIA destina-se apenas para uso em adultos e adolescentes a partir de 12 anos.

A caneta preenchida de QFITLIA é para uso único apenas. Ele contém 50 mg de QFITLIA para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

As partes da caneta preenchida de QFITLIA são mostradas abaixo:



Informações importantes para saber antes de injetar QFITLIA

- Leia todas as instruções cuidadosamente antes de usar QFITLIA.
- Pergunte ao seu médico com que frequência você precisará injetar o medicamento.
- **Em adolescentes (12 a 17 anos de idade), recomenda-se** que QFITLIA seja administrado por ou sob supervisão de um adulto.
- Descarte a caneta preenchida usada imediatamente após o uso.
- **Não** reutilize a caneta preenchida de QFITLIA.
- QFITLIA é apenas para uso subcutâneo. **Não** injete QFITLIA em uma veia.

Armazenamento da caneta preenchida QFITLIA

- Armazene a caneta preenchida de QFITLIA em geladeira (de 2°C a 8°C).
- A caneta preenchida pode ser armazenada em temperatura ambiente até 30°C, por um período único de até 3 meses, desde que dentro do prazo de validade. Após o armazenamento à temperatura ambiente, a caneta preenchida não deve retornar à geladeira.
- Armazene a caneta preenchida de QFITLIA na embalagem original para proteger da luz.
- **Não** agite a caneta preenchida de QFITLIA em nenhum momento.
- **Não** aqueça a caneta preenchida de QFITLIA.
- **Não** congele a caneta preenchida de QFITLIA.
- **Não** coloque a caneta preenchida de QFITLIA sob luz solar direta.
- **Mantenha a caneta preenchida de QFITLIA e todos os medicamentos fora do alcance de crianças.**

A) Prepare-se para injetar

A1) Reunir suprimentos

Encontre uma superfície de trabalho limpa e plana. Certifique-se de ter os seguintes suprimentos:



- Caneta preenchida de QFITLIA



- Lenço umedecido com álcool*



- Pedaco de algodão ou gaze*



- Recipiente resistente a perfurações* (Veja Etapa D)

*Itens não incluídos na embalagem

A2) Verifique a caneta preenchida de QFITLIA

- **Observação:** A borracha do êmbolo no meio da janela é normal.
- **Não** use a caneta preenchida de QFITLIA se ela tiver caído ou sido danificada.
- **Não** use a caneta preenchida de QFITLIA se a tampa azul estiver faltando ou não estiver firmemente presa.
- **Não** use a caneta preenchida de QFITLIA se a janela de visualização estiver amarela antes do uso. Uma janela amarela significa que a caneta preenchida QFITLIA foi usada.



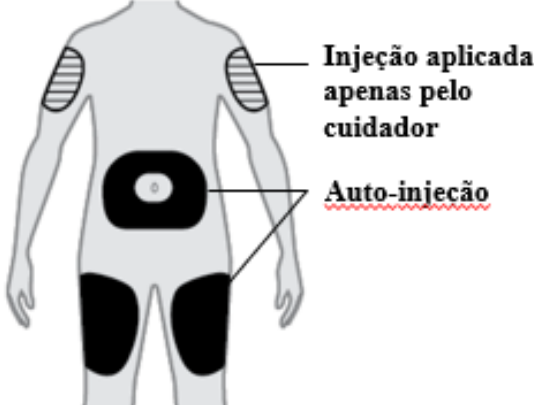
A3) Verifique o rótulo

- Verifique o rótulo para ter certeza de que você tem o medicamento e a dose corretos prescritos.

Verifique o medicamento e a dose



- Verifique a data de validade.

• Não use a caneta preenchida de QFITLIA se a data de validade tiver passado.	Verifique a data de validade  
A4) Verifique o medicamento • Observe o medicamento pela janela de visualização: ele deve ser transparente e incolor a amarelo claro. • Observação: Você pode ver bolhas de ar, isso é normal. • Não use a caneta preenchida de QFITLIA se o líquido estiver descolorido ou turvo, ou se contiver flocos ou partículas visíveis.	 Verifique a janela de visualização
A5) Se a caneta preenchida de QFITLIA tiver sido armazenada na geladeira, deixe-a atingindo temperatura ambiente por 30 minutos • Coloque a caneta preenchida de QFITLIA em uma superfície plana e deixe-a atingir temperatura ambiente de 15° a 30°C por pelo menos 30 minutos. • Não aqueça a caneta preenchida QFITLIA em um micro-ondas, água quente ou luz solar direta.	
B) Escolha e prepare do local de injeção	
B1) Lave bem as mãos com água e sabão	
B2) Escolha um local de injeção • Coxa • Abdômen, exceto 5 cm ao redor do umbigo. • Um cuidador também pode injetar na área externa do braço. • Não injete na pele que esteja sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes, ou em áreas com veias visíveis. • Não injete em uma veia. Apenas para uso subcutâneo. • Não injete através de roupas.	 Injeção aplicada apenas pelo cuidador <u>Auto-injeção</u>

B3) Prepare o local da injeção

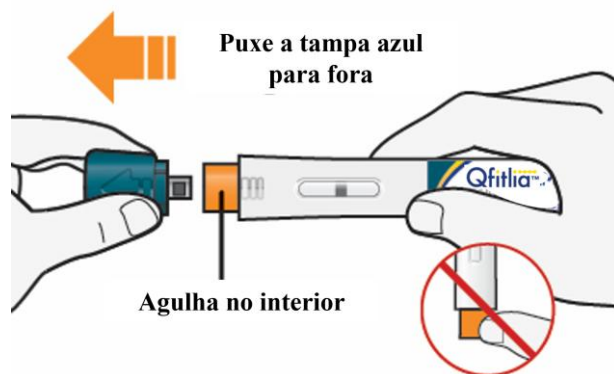
- Limpe o local da injeção com um lenço umedecido com álcool.
- Deixe a pele secar antes de injetar.
- **Não** toque no local da injeção novamente nem sobre nele antes da injeção.



C) Aplique a injeção

C1) Remova a tampa azul

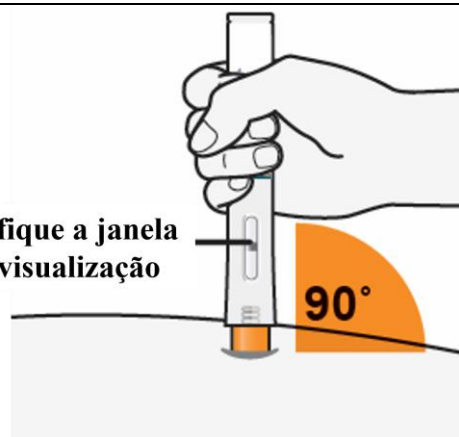
- Remova a tampa azul puxando-a para fora, conforme mostrado. **Não** gire a tampa azul para fora.
- **Não** remova a tampa azul até estar pronto para injetar.
- **Não** toque na cobertura laranja da agulha com os dedos. A agulha está no seu interior.
- **Não** coloque a tampa azul de volta na caneta preenchida de QFITLIA após removê-la.
- **Observação:** Você pode ver uma gotícula. Isso é normal.



C2) Coloque a caneta preenchida de QFITLIA no local da injeção

- Segure a caneta preenchida de QFITLIA conforme mostrado para que você possa ver a janela de visualização.
- Coloque a cobertura laranja da agulha sobre a pele em um ângulo de 90 graus.

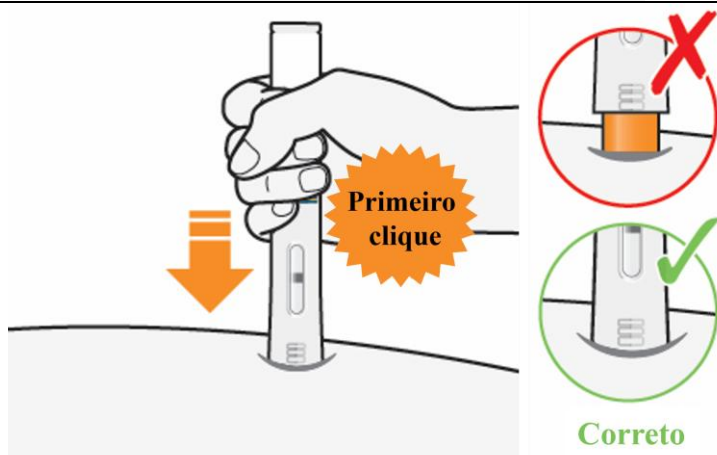
Verifique a janela de visualização



C3) Pressione para baixo firmemente → Observe a janela de visualização ficar totalmente amarela

Pressione e segure firmemente a caneta preenchida de QFITLIA contra a pele **até não conseguir ver a cobertura laranja da agulha**.

- Haverá um “clique” quando a injeção começar, e
- A janela de visualização começará a ficar amarela.



Continue pressionando a caneta preenchida de QFITLIA contra a pele e observe a janela de visualização.

- A janela de visualização ficará completamente amarela e
- Você pode ouvir um **segundo “clique”**. A injeção está concluída.

Verifique a janela de visualização



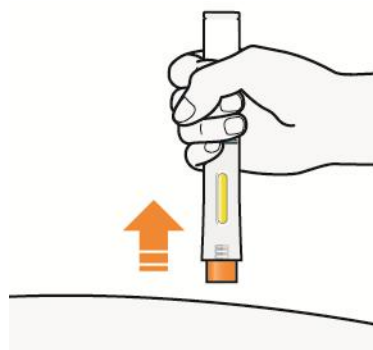
Janela de visualização totalmente amarela

Segundo clique



C4) Remover

- Depois de concluir a injeção, puxe para cima para remover a caneta preenchida de QFITLIA da pele. A cobertura laranja da agulha cobrirá a agulha.
- Se você vir sangue no local, passe levemente um pedaço de algodão ou compressa de gaze.
- **Não** esfregue a pele após a injeção.
- **Se a janela de visualização não ficar completamente amarela**, ou se parecer que você não recebeu uma dose completa, ligue para seu médico imediatamente.
- **Não** administre uma segunda dose sem falar com seu médico.



**D) Descarte a caneta
preenchida de QFITLIA usada**

Não coloque a tampa azul de volta.

**Mantenha o recipiente para descarte de
objetos perfurocortantes fora do alcance
de crianças.**

**Caneta preenchida e
tampa azul**



IB030725

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/04/2024	0553515/24-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2024	0553515/24-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2026	VP Inclusão de texto de VP VPS Inclusão de texto de VPS	VP/VPS	100 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,2 ML 100 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + CAN APLIC