

IMMUNINE - Fator IX de coagulação

Baxter Hospitalar Ltda

Pó injetável liofilizado + Solução Diluente

200UI

600UI

1.200UI

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Immunine
fator IX de coagulação (humano)

APRESENTAÇÕES

Immunine é um concentrado preparado de plasma humano e contém o fator IX de coagulação (humano) na forma de pó liofilizado, acompanhado de volume apropriado de diluente para reconstituição.

VIA INTRAVENOSA

Cada embalagem contém:

Immunine – fator IX de coagulação (humano) 200 UI

- 1 Frasco-ampola contendo Immunine 200 UI
- 1 Frasco-ampola contendo 5 mL de água estéril para injetáveis
- Conjunto de Reconstituição e infusão (1 agulha de transferência, 1 agulha de aeração, 1 agulha de filtração, 1 agulha descartável, 1 seringa descartável de 5mL)

Immunine – fator IX de coagulação (humano) 600 UI

- 1 Frasco-ampola contendo Immunine 600 UI
- 1 Frasco-ampola contendo 5 mL de água estéril para injetáveis
- Conjunto de Reconstituição e infusão (1 agulha de transferência, 1 agulha de aeração, 1 agulha de filtração, 1 agulha descartável, 1 seringa descartável de 5mL)

Immunine – fator IX de coagulação (humano) 1.200 UI

- 1 Frasco-ampola contendo Immunine 1.200 UI
- 1 Frasco-ampola contendo 10 mL de água estéril para injetáveis
- Conjunto de Reconstituição e infusão (1 agulha de transferência, 1 agulha de aeração, 1 agulha de filtração, 1 agulha descartável, 1 seringa descartável de 10mL)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco de pó liofilizado de Immunine – fator IX de coagulação (humano) após conveniente reconstituição, utilizando todo o volume do diluente contido nas respectivas embalagens (água para injetáveis: 5 mL para 200 UI e 600 UI, e 10 mL para 1.200 UI) contém na solução obtida, pronta para uso, a seguinte composição:

	200 UI	600 UI	1.200 UI
Componentes ativos			
Fator IX de coagulação (humano)	200 UI*	600 UI*	1.200 UI*
Proteína	1 – 5 mg	3 – 14 mg	6 – 29 mg
água para injetáveis	5 mL	5 mL	10 mL

atividade específica \geq 50 UI/mg de proteína

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado e cloreto de sódio.

* Determinou-se a potência de F IX empregando-se o ensaio de coagulação de um estágio, *in vitro*, calibrado contra o Padrão Internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) para Concentrados de F IX.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Immunine é indicado na terapia e profilaxia de episódios de sangramento decorrentes de deficiência congênita ou adquirida de fator IX (hemofilia B, hemofilia B com inibidor do fator IX, deficiência adquirida do fator IX devido ao desenvolvimento espontâneo do inibidor do fator IX).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O número de infusões requeridas para controlar 411 episódios hemorrágicos agudos varia de 1 a 23 por episódio (mediana: 1, moda: 1). A média para o número de infusões foi 1,42. Hemorragia foi controlada dentro de 1 a 23 dias (mediana: 1, moda: 1, média: 1,52). Todos os 411 episódios de hemorragia foram tratados com sucesso.

Neste estudo com 61 pacientes, Immunine – fator IX de coagulação (humano) foi administrado em 29 pacientes para episódios hemorrágicos, 17 pacientes para profilaxia cirúrgica e 12 pacientes para episódios hemorrágicos e profilaxia cirúrgica. Em geral, os três maiores tipos de hemorragias que ocorreram, envolveram as articulações, músculos e tecido mole e membranas da mucosa. A maioria dos episódios hemorrágicos em todos os três tipos de hemorragias respondeu a primeira infusão. Isto é certo para 80% dos episódios hemorrágicos envolvendo as articulações, 70% dos episódios envolvendo músculos e tecido mole, 89% para hemorragias envolvendo membranas da mucosa e 100% de uma hemorragia no SNC. Todas as cirurgias foram realizadas com sucesso. Nos 37 casos de profilaxia cirúrgica, não foram observados hemorragias intra-operatórias profusas e nem complicações hemorrágicas pós-operatórias.⁽¹⁾

⁽¹⁾ An Opel-Label Clinical Study to Determine the Efficacy of Factor IX Concentrate (Human) Vapor Heated, IMMUNO in the Management of patients with Hemophilia B (Study IMAG-037).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades Farmacodinâmicas**

Fator IX é uma cadeia simples de glicoproteína com um peso molecular de aproximadamente 68.000 Dalton. É um fator de coagulação dependente de vitamina K e é sintetizado no fígado. Fator IX é ativado pelo fator XIa na via intrínseca da coagulação e pelo complexo do fator do tecido/fator VII na via extrínseca. Fator IX ativado, em combinação com fator VIII ativado, ativa o fator X. Fator X ativado converte protrombina à trombina. A trombina converte fibrinogênio em fibrina e o coágulo é formado. Hemofilia B é uma doença hereditária ligada ao sexo que causa distúrbio da coagulação sanguínea devido aos níveis baixos de fator IX que resulta em sangramento profuso nas articulações, músculos ou órgãos internos, espontaneamente ou como resultado de trauma cirúrgico ou acidental. Pela terapia de reposição, os níveis de plasma do fator IX tem um aumento permitindo uma correção temporária do fator de deficiência correção das tendências hemorrágicas.

Propriedades Farmacocinéticas

Com base em um estudo de fase 4, a média de recuperação incremental (RI) de fator IX em pacientes de 12 anos ou acima previamente tratados (PTPs) (n = 27) foi de 1,1 ($\pm 0,27$) variando de 0,6 – 1,7 UI/dL por UI/Kg. No mesmo estudo, a média de RI em pacientes de 11 anos ou menos previamente tratados (n = 24) foi de 0,9 ($\pm 0,12$) variando de 0,8 – 1,1.

O estudo de farmacocinética com 26 pacientes levou aos seguintes resultados:

Parâmetro	Número	Valor Médio	DP	95% IC
Eliminação (mL/h/Kg)	26	8,89	2,91	7,72 – 10,06
Tempo Médio Residual (h)	26	23,86	5,09	1,85 – 25,88

A meia-vida biológica é de aproximadamente 17 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não utilizar Immunine em caso de:

- **hipersensibilidade (alérgico)** ao fator IX de coagulação humano ou a qualquer um dos componentes de Immunine.
- **coagulopatia de consumo e/ou hiperfibrinólise.**
Coagulopatia de consumo (CID, coagulação intravascular disseminada): é uma doença potencialmente fatal onde ocorre coagulação excessiva do sangue com formação de coágulo pronunciada nos vasos sanguíneos. O que consequentemente leva ao consumo de fatores de coagulação de todo o corpo.
Hiperfibrinólise: está presente quando a coagulação é reduzida, porque uma importante substância de coagulação (fibrina) está degradada.
- alergia conhecida a heparina ou história de trombocitopenia induzida pela heparina.
Trombocitopenia induzida pela heparina é uma diminuição anormal no número de células sanguíneas envolvidas na formação de coágulo de sangue, que é causada pela administração de heparina.

Após tratamento apropriado dessas condições, Immunine só deve ser utilizado em caso o sangramento represente perigo de vida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Caso a alergia ocorrer:

- Existe uma rara possibilidade de ocorrer uma reação alérgica repentina e severa (reação anafilática) à Immunine. Portanto, deve-se estar atento aos sinais iniciais de uma reação alérgica, como:
 - vermelhidão na pele
 - erupção cutânea
 - urticária
 - prurido em todo o corpo
 - edema nos lábios e língua
 - dispneia
 - respiração asmática
 - pressão torácica
 - indisposição geral
 - tontura
 - hipotensão
 - perda de consciência
- Caso detectar um sintoma ou mais listados acima, a **infusão deve ser interrompida imediatamente**. Os sintomas listados acima podem ser sinais iniciais de um choque anafilático. Sintomas severos requerem tratamento de emergência imediato.

Monitoramento é necessário quando:

- O sangue deverá ser analisado regularmente para garantir que a dose atual seja adequada e que o sangue do paciente receba fator IX suficiente
- Quando os concentrados de fator IX são administrados, coágulos de sangue (trombose) podem desenvolver e podem ser levados para a corrente sanguínea, potencialmente causando coágulos em outro lugar (embolismo). Portanto, o nível de fator IX não será aumentado em pacientes propensos à trombose (não acima de 60% do normal). Além disso, esses pacientes serão monitorados, assim como os pacientes que receberem altas doses de Immunine, com cuidado particular. Com monitoramento apropriado, possíveis complicações podem ser imediatamente reconhecidas e medidas apropriadas podem ser tomadas. Entre essas complicações, estão tromboembolismo e coagulopatia de consumo, por exemplo.

Caso a hemorragia persista:

- O paciente pode ter desenvolvido inibidores do fator IX. Inibidores de fator IX são anticorpos (inibidores) no sangue que podem neutralizar o efeito do fator IX. Isto reduz a eficácia de Immunine no tratamento da hemorragia. O médico executará os testes necessários para confirmar isso.
- Existe a possibilidade de conexão entre a ocorrência de inibidores de fator IX e reações adversas. Pacientes com inibidores de fator IX podem estar com risco aumentado de anafilaxia. Portanto, pacientes que desenvolvem uma reação alérgica devem ser testados para a presença de inibidor de fator IX.

Quando medicamentos são fabricados a partir do sangue ou plasma humano, algumas medidas são colocadas em prática para prevenir que infecções sejam passadas para os pacientes. Isto inclui:

- seleção cuidadosa dos doadores de sangue e plasma humano para garantir que indivíduos com risco de estarem infectados sejam excluídos
- teste de cada doação e dos *pools* de plasma para sinais de vírus/infecção
- Inclusão de etapas no processo de plasma ou sangue que podem inativar ou remover vírus.

Apesar destas medidas, quando medicamentos fabricados a partir do sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de infecção não pode ser totalmente excluída. Isto se aplica também aos patógenos de natureza desconhecida.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus encapsulados, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B e hepatite C, e para o vírus da hepatite A não encapsulado. Os procedimentos de inativação/remoção viral podem ter um valor limitado contra vírus não encapsulados tais como parvovírus B19 (vírus que causa vermelhidão na pele – eritema infeccioso). Infecção por Parvovírus B19 pode ser séria para mulheres grávidas (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou com aumento da metabolização de eritrócitos (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

O médico pode recomendar vacinação apropriada contra hepatite A e B para pacientes que recebem regularmente/repetidamente produtos derivados de plasma humano.

É fortemente recomendado que sempre que uma dose de IMMUNINE for **administrada** o nome e o lote do produto sejam anotados para manter um registro dos lotes usados.

Estas informações devem ser levadas em consideração para pacientes em uma dieta baixa de sódio.

Condução e utilização de máquinas

Nenhum efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas foram observados.

Gravidez, lactação e fertilidade

Hemofilia B em mulheres é muito raro. Logo, até o momento, não há experiência referente ao uso de Immunine durante a gestação e lactação. Também não há experiência com relação ao impacto de Immunine na fertilidade.

O médico deverá ser informado caso a paciente esteja grávida ou amamentando.

O médico irá decidir se Immunine deve ser usado na gravidez e lactação.

Categoria “C” de risco na gravidez.

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

Immunine contém cloreto de sódio e citrato de sódio

Immunine 200UI contém 20mg de sódio por via (valor calculado).

Immunine 600UI contém 20mg de sódio por via (valor calculado).

Immunine 1.200UI contém 41mg de sódio por via (valor calculado).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O médico ou farmacêutico deverá ser informado em caso de administração, aplicação de qualquer outro medicamento,. Não são conhecidas interações do produto com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado em uma geladeira (+2°C e +8°C). Não congelar.

Mantenha o frasco na embalagem para protegê-lo da luz.

Immunine é um pó branco ou amarelo claro para preparar a solução para injetáveis. Após reconstituição com o solvente fornecido (água estéril para injetáveis), a solução fica clara ou levemente opaca (opalescente). Recomenda-se não usar o produto caso apresente material particulado ou caso a solução fique descolorida ou escura, e contatar o Serviço de Atendimento da Baxter.

Os medicamentos não devem ser eliminados na água residual ou lixo doméstico. Perguntar ao farmacêutico como eliminar o medicamento que não será mais utilizado. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

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.

A data de validade refere-se ao último dia do mês.

Após preparo, a solução deve ser utilizada imediatamente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Rota e/ou Modo de usar

Immunine deve ser administrado lentamente via intravenosa após preparação da solução com o diluente fornecido.

Immunine não deve ser misturado com outro medicamento antes da administração. Isso pode prejudicar a eficácia e segurança do produto.

O paciente deve seguir as orientações do médico.

A taxa de administração depende do nível de conforto do paciente e não deve exceder 2mL por minuto.

- Usar somente o conjunto de administração fechado. Caso outro conjunto de administração for utilizado, Immunine pode colar na parte interna do conjunto de infusão, o que pode levar a uma dose incorreta.
- Caso o paciente esteja recebendo outros medicamentos por acesso venoso, **deve-se** lavar este acesso com uma solução adequada, como por exemplo, solução salina fisiológica, **antes e depois** da administração de Immunine.
- Immunine deve ser reconstituído imediatamente antes da administração, e em seguida, utilizar a solução de imediato (a solução não contém conservantes).
- A solução para injeção é clara ou ligeiramente leitosa (opalescente). Não utilizar soluções turvas ou que possuam partículas visíveis.
- Descartar apropriadamente o produto dissolvido não utilizado.

Reconstituição do pó para preparar a solução para injetáveis:

A solução deve ser preparada sob condições limpas e estéreis.

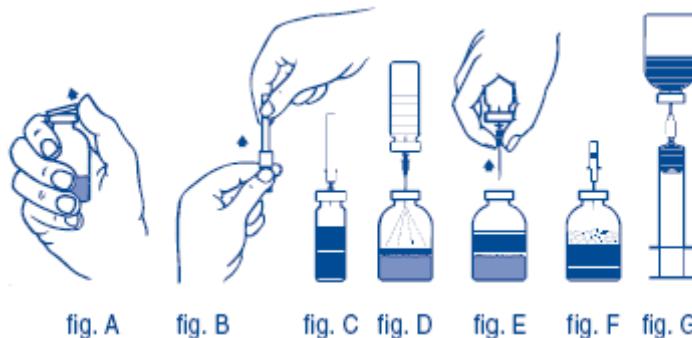
1. Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água estéril para injetáveis esterilizada) à temperatura ambiente (máxima de 37°C).
2. Remover as tampas plásticas protetoras dos frascos do concentrado e do diluente (fig. A) e desinfetar as tampas de borracha de ambos os frascos.
3. Remover a cobertura protetora de uma extremidade da agulha de ponta dupla (agulha de transferência), contida na embalagem, exercendo um movimento de torcer e puxar (fig. B). Inserir a agulha exposta através da tampa de borracha do frasco de diluente (fig. B e C).
4. Remover a cobertura protetora da outra extremidade da agulha de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
5. Inverter o frasco de diluente sobre o frasco do concentrado e inserir a extremidade livre da agulha de transferência para dentro do frasco do concentrado (fig. D). O diluente será aspirado para dentro do frasco de concentrado por vácuo.
6. De acordo com bula do país, incluir: Após todo o diluente ser transferido, Desconectar os dois frascos removendo a agulha do frasco do concentrado (fig. E). Agitar suavemente ou girar o frasco do concentrado (palavras grifadas constam apenas na bula atual) para acelerar a dissolução.
7. Ao se completar a reconstituição do concentrado, inserir a agulha de aeração, contida na embalagem (fig. F), e qualquer espuma que tenha se formado desaparecerá. Remover a agulha de aeração.

Injeção / Infusão:

A solução deve ser preparada sob condições limpas e estéreis.

1. Remover a cobertura de proteção da agulha de filtro contida na embalagem, girando a tampa, e enfiar a agulha na seringa descartável estéril. Aspirar a solução para dentro da seringa (fig. G).
2. Desconectar a agulha de filtro da seringa e, lentamente (máximo de 2 mL/min), injetar a solução por via intravenosa, usando um conjunto de infusão fechado (ou agulha descartável fechada).

Quando administrado por infusão, utilizar um conjunto descartável de infusão rápida com um filtro apropriado.

**Posologia****I. Hemofilia B**

Para calcular os níveis plasmáticos de fator IX da forma especificada abaixo, pressupõe-se que uma UI de Immunine – fator IX de coagulação (humano) por kg de peso corpóreo aumente o nível plasmático de fator IX em aproximadamente 0,8%.

Levando-se em consideração a atividade plasmática do fator IX antes da infusão, determina-se a dose requerida usando a seguinte fórmula:

Dose de Immunine – fator IX de coagulação (humano) (em UI de F IX) = peso corpóreo (em kg) x aumento desejado de F IX (em %) x 1,2

São necessárias determinações regulares do nível plasmático de fator IX do paciente para monitorar o curso da terapia e calcular as doses de manutenção apropriadas.

1. Hemorragias e Cirurgia

A tabela seguinte indica quais os níveis plasmáticos de fator IX necessários para o controle de hemorragias ou para a profilaxia cirúrgica e qual o tempo necessário a ser mantido:

Tipo de hemorragia ou de intervenção cirúrgica	Nível plasmático de fator IX terapeuticamente necessário	Período durante o qual é necessário manter o nível plasmático de fator IX
De pequeno porte, por exemplo: hemorragias intra-articulares	30%	pelo menos 1 dia, dependendo da gravidade da hemorragia
De grande porte, por exemplo: hemorragias intramusculares, hemorragias na cavidade oral e traumatismo crâniano brando, extrações dentárias, intervenções cirúrgicas com baixo risco de hemorragia	30 – 50%	3 – 4 dias ou até a absorção da hemorragia tecidual ou da cicatrização adequada da ferida
Representando perigo de vida, por exemplo: hemorragias gastrointestinais, intracranianas, intra-abdominais ou intratorácicas, fraturas, intervenções cirúrgicas de grande porte com elevado risco de hemorragia	50 – 75%	após 7 dias, pode-se abaixar os níveis de fator IX, contudo deve-se continuar a terapia durante pelo menos outros 7 dias ou até a absorção da hemorragia ou da cicatrização adequada da ferida

Em geral, administra-se Immunine – fator IX de coagulação (humano) a cada 24 horas, em correspondência com a meia-vida biológica do fator IX. Para profilaxia cirúrgica, a dose inicial deve ser administrada uma hora antes da intervenção cirúrgica. No caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, deve-se manter intervalos de tratamento de 12 horas durante os primeiros dias de pós-operatório.

2. Terapia de manutenção profilática

Na terapia de manutenção profilática da hemofilia B grave, uma dose de 20 – 30UI/kg de peso corpóreo, duas vezes por semana, mostrou-se ser eficaz. Os regimes de dosagem profilática devem, no entanto, ser determinados de conformidade com as necessidades individuais.

II. Hemorragias com inibidor do fator IX

A terapia de substituição com fator IX é, em geral, eficaz somente em pacientes com baixa capacidade de resposta com um título de inibidor inferior a dez Unidades Bethesda.

Dado que a resposta ao Immunine – fator IX de coagulação (humano) depende do título do inibidor do paciente, os níveis de fator IX devem ser monitorados frequentemente e a dose deve ser ajustada de forma correspondente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como qualquer outro medicamento, Immunine pode apresentar reações adversas, apesar de nem todos os pacientes apresentarem. Caso alguma reação se torne séria ou alguma outra reação adversa não listada neste folheto seja verificada, recomenda-se informar o médico ou farmacêutico.

As reações adversas reportadas são baseadas em relatos de estudos clínicos e relatos pós-comercialização.

As reações adversas estão listadas pela frequência, iniciando pela mais frequente (categoria de frequência descrita ao final da lista das reações adversas observadas com Immunine).

Reações adversas incomum:

- Irritação e dor de garganta e tosse (seca)
- *Rash* e coceira (prurido)
- Febre (pirexia)

Reações adversas nas quais a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis

- anticorpos neutralizantes de fator IX (inibidores), coagulopatia de consumo (CID)
- reação alérgica perigosa (reação anafilática), edema repentino da pele e membrana mucosa com ou sem dificuldade para engolir ou respirar (angioedema). Ocorreu na presença de inibidores: doença do soro e reação de hipersensibilidade
- cefaleia, inquietação e formigamento
- ataque cardíaco (infarto do miocárdio), palpitação do coração (taquicardia)
- hipotensão, eventos tromboembólicos, oclusão de um vaso pulmonar através de um coágulo de sangue (ex. embolismo pulmonar, trombose venosa, trombose arterial, trombose da artéria cerebral), formação de coágulo de sangue na veia (trombose venosa), rubor
- inspiração e/ou expiração prejudicada, devido a constrição das passagens respiratórias (respiração asmática), dificuldade para respirar (dispneia)
- sensação de enjoo (náusea), vômito
- urticária
- certo distúrbio no rim com sintomas, como inchaço das pálpebras, face e pernas com ganho de peso e perda de proteína via urina (síndrome nefrótica)
- calafrios, reações de hipersensibilidade, ardor e picadas no local da aplicação, letargia, dificuldade para respirar (aperto no peito).

As reações adversas incomum significa que a reação pode ocorrer em até 1 em cada 100 indivíduos, de acordo com a explicação de categoria de frequência descrita abaixo.

Desconhecida significa que a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

Muito comum: >1/10

Comum: >1/100 e ≤1/10

Incomum: >1/1000 e ≤1/100

Rara: >1/10 000 e ≤1/1000

Muito rara: (≤1/10 000)

Desconhecido: a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

Os seguintes efeitos adversos foram observados com produtos do mesmo grupo de produtos: Sensação anormal ou reduzida (parestesia).

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

10. SUPERDOSE

Nenhum sintoma de superdose foi relatado.

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

DIZERES LEGAIS:

Reg. MS n° 1.0683.0158

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes

Baxter

CRF/SP 10.616

Fabricado por:

Baxter AG, Viena, Áustria

Importado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

CNPJ: 49.351.786/0001-80

Rua Henri Dunant, 1.383

Torre B – 12º andar – CEP: 04709-110

São Paulo – SP

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor

Tel.: 08000 12 5522

www.baxter.com.br

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em (19/09/14).



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/02/2014		10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Contraindicações Advertências e Precauções Reações adversas	VPS	Pó injetável liofilizado + Solução Diluente 200UI 600UI 1.200UI
19/09/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres legais Advertências e Precauções Reações adversas	VPS	Pó injetável liofilizado + Solução Diluente 200UI 600UI 1.200UI