



**IMMUNINE<sup>®</sup>**  
(fator de IX de coagulação)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

200 UI

600 UI

1200 UI

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.

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 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 5 mL e 1 scalp)

IMMUNINE – fator IX de coagulação (humano) 600 UI

- 1 Frasco-ampola contendo IMMUNINE 600 UI
- 1 Frasco-ampola contendo 5 mL de água 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 5 mL e 1 scalp)

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 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 10 mL e 1 scalp)

### **VIA INTRAVENOSA**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola 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: 5mL para 200UI 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
<b>Componentes ativos</b>			
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 FIX 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 FIX.

## 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 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 observadas hemorragias intra-operatórias profundas e nem complicações hemorrágicas pós-operatórias. <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> 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.

Mecanismo de ação:

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. O fator IX de coagulação é um dos fatores de coagulação normalmente encontrados no sangue humano e é requerido para a formação normal do coágulo. Pela terapia de reposição, os níveis de plasma do fator IX tem um aumento permitindo uma correção temporária do fator de deficiência e 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 = 4) 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

Não foram realizados estudos de metabolismo e excreção com IMMUNINE. IMMUNINE consiste em proteína plasmática endógena, portanto, espera-se que o destino final do medicamento seja a degradação em aminoácidos constituintes individuais, que são reincorporados ao *pool* normal de proteínas.

### Populações Especiais

Nenhum dado disponível.

### Função Renal Prejudicada

Nenhum dado disponível.

### Função hepática prejudicada

Nenhum dado disponível.

### **Idade, Gênero, Raça**

Nenhum dado disponível.

### **Interações medicamentosas**

Não foram realizados estudos de interação com IMMUNINE.

### **Dados de segurança não clínicos**

Carcinogênese, Mutagênese, Toxicologia Reprodutiva

Como o fator IX é uma proteína de origem humana que, em condições fisiológicas, circula no plasma não são esperados efeitos tóxicos na reprodução, nem efeitos mutagênicos e carcinogênicos. IMMUNINE demonstrou ser não mutagênico em um teste Ames.

### **Toxicologia e/ou Farmacologia Animal**

IMMUNINE é um concentrado de fator IX altamente purificado contendo apenas traços de fator II, VII e X. A administração de dose única de IMMUNINE a animais de laboratório não revelou sinais de potencial toxicológico ou trombogênico em doses superiores à dose clínica.

A meia-vida biológica é de aproximadamente 17 horas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Não utilizar IMMUNINE em caso de:

- **hipersensibilidade (alergia)** 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 conseqüentemente 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.

Uma vez que essas condições tenham sido verificadas através de tratamento adequado, IMMUNINE só deve ser utilizado caso o sangramento represente perigo à vida.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Advertências**

### **Hipersensibilidade**

- Anafilaxia e outros sinais de hipersensibilidade foram relatados com IMMUNINE. Os pacientes e/ou seus cuidadores devem ser informados sobre os primeiros sinais de hipersensibilidade. Eles devem ser aconselhados a descontinuar o uso do produto imediatamente e contatar o médico se tais sintomas ocorrerem, tais 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

- Como concentrado de fator IX é derivado do plasma, o produto contém traços de proteínas humana além do fator IX.

- Há relatos na literatura mostrando uma associação entre a ocorrência de um inibidor do fator IX e reações alérgicas, especialmente em pacientes com um alto risco de mutação gênica. Portanto, pacientes com reações alérgicas devem ser avaliados quanto à presença de um inibidor.

- Devido ao risco de reações alérgicas com concentrados de fator IX, a administração inicial de fator IX deve ser realizada sob observação médica, onde cuidados médicos imediatos adequados para reações alérgicas/anafiláticas graves podem ser fornecidos, em particular em pacientes com alto risco de mutações gênicas ou em casos que a mutação é desconhecida.

### **Inibidores, síndrome nefrótica**

- Pacientes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator IX.
- Após tratamento repetido com produtos de fator IX de coagulação humano, os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) que devem ser quantificados em Unidades Bethesda (BU) com a utilização de testes biológicos apropriados.
- Se tais inibidores ocorrerem, a condição se manifestará com uma resposta clínica ineficiente.
- Se um paciente desenvolver um inibidor, é recomendado contatar um centro especializado em hemofilia.
- Pacientes com inibidores do fator IX apresentam risco aumentado para reações de hipersensibilidade graves ou anafilaxia, com desafios subsequentes com o fator IX.

- Síndrome nefrótica foi relatada após tentativa de indução de tolerância imunológica em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX.

#### Tromboembolismo, CID, Fibrinólise

- Uma vez que o uso de concentrados de complexo de fator IX tem sido historicamente associado ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas, sendo o risco maior em preparações de baixa pureza, o uso de produtos contendo fator IX pode ser potencialmente perigoso em pacientes com coagulação intravascular disseminada (CID) e em pacientes com sinais de fibrinólise.

- Devido ao risco potencial de complicações trombóticas, a vigilância clínica para sinais precoces de coagulopatia trombótica e de consumo deve ser iniciada, com testes biológicos apropriados, em particular ao administrar este produto a pacientes com doença hepática, para pacientes no peri e pós-operatório, para recém-nascidos ou para outros pacientes em risco de eventos trombóticos ou CID.

- Em pacientes com CID ou naqueles com risco de CID ou eventos tromboembólicos, o benefício do tratamento com IMMUNINE deve ser avaliado em relação ao risco dessas complicações.

#### **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-se e 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.

#### **Medidas para prevenir transmissão de agentes infecciosos**

- Medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem seleção de doadores, triagem de doações individuais e pools de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de

vírus. Apesar disso, quando os medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída.

Isso também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.

- As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus encapsulados, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) e para o vírus não encapsulado da hepatite A (HAV).

- As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não encapsulados, como o parvovírus B19.

- A infecção por parvovírus B19 pode ser grave para mulheres grávidas (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou aumento da eritropoiese (por exemplo, anemia hemolítica).

- A vacinação apropriada (hepatite A e B) deve ser considerada para pacientes que recebem regularmente/repetidamente concentrados de fator IX 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.

#### Precauções

#### Conteúdo de sódio

#### **IMMUNINE contém cloreto de sódio e citrato de sódio**

IMMUNINE 200 UI contém 20 mg de sódio por frasco-ampola (valor calculado), equivalente a 1% da ingestão diária máxima recomendada de 2 g de sódio para um adulto pela OMS.

IMMUNINE 600 UI contém 20 mg de sódio por frasco-ampola (valor calculado), equivalente a 1% da ingestão diária máxima recomendada de 2 g de sódio para um adulto pela OMS..

IMMUNINE 1.200 UI contém 41 mg de sódio por frasco-ampola (valor calculado), equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada de 2 g de sódio para um adulto pela OMS.

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

#### **Condução e utilização de máquinas**

Não há informações sobre os efeitos de IMMUNINE sobre a capacidade de dirigir ou operar um automóvel ou outras máquinas pesadas.

#### **Gravidez, lactação e fertilidade**

##### **Gravidez**

Não há dados adequados do uso de Immunine em mulheres grávidas.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com IMMUNINE. Com base na rara ocorrência de hemofilia B em mulheres, a experiência com o uso de fator IX durante gravidez não está disponível.

Os profissionais de saúde devem avaliar os riscos potenciais e só prescrever IMMUNINE se claramente necessário.

##### **Lactação:**

Não há dados adequados do uso de Immunine em mulheres lactantes.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com IMMUNINE. Com base na rara ocorrência de hemofilia B em mulheres, a experiência com o uso de fator IX durante amamentação não está disponível.

Os profissionais de saúde devem avaliar os riscos potenciais e só prescrever IMMUNINE se claramente necessário.

#### **Fertilidade**

Os efeitos de IMMUNINE na fertilidade não foram estabelecidos.

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.**

## **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. As interações de IMMUNINE com alimentos, testes laboratoriais e produtos à base de plantas não foram estabelecidas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz. Não congelar.

IMMUNINE, solução injetável e diluente, tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

IMMUNINE é um pó branco ou amarelo claro para preparar a solução para injetáveis. Após reconstituição com o diluente fornecido (água 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 Takeda.

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**

### **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. O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de hemofilia.

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

- Usar somente o conjunto de administração fechado. Caso outro conjunto de administração seja 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, ser utilizado 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 para injetáveis) 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.
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.

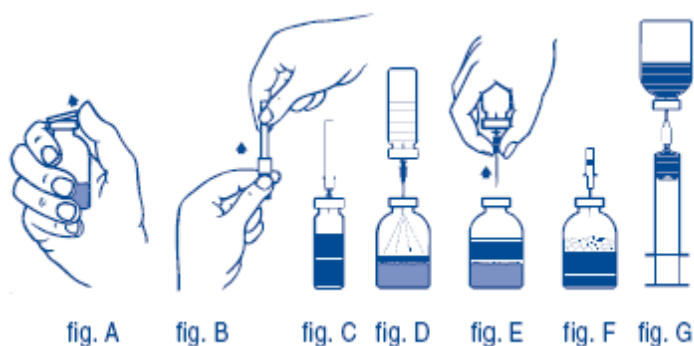
6. Após todo o diluente ser transferido, desconectar os dois frascos removendo a agulha do frasco do concentrado (fig. E). Agitar suavemente ou girar o frasco do concentrado para acelerar a dissolução.
7. Ao se completar a reconstituição do concentrado, inserir a agulha de aeração, contida na embalagem (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 colocar 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**

A dosagem e duração do tratamento podem variar de acordo com a gravidade da deficiência de fator IX, da localização e extensão do sangramento e da condição clínica do paciente. Um controle cuidadoso da terapia de reposição é especialmente importante no caso de cirurgias de grande porte e de hemorragias que representem perigo à vida.

#### **I. Hemofilia B**

Para calcular os níveis plasmáticos de fator IX da forma especificada abaixo, pressupõe-se que uma UI de IMMUNINE 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 (em UI de FIX) = peso corpóreo (em kg) x aumento desejado de FIX (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 craniano 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 à 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 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 – 30 UI/kg de peso corpóreo, duas vezes por semana, mostrou-se ser eficaz. Os regimes de dosagem profilática devem, no entanto, ser determinados em 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 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.

## Inibidores

- Pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores de fator IX. Se os níveis de atividade de fator IX plasmáticos esperados não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado em uma dosagem apropriada, deve ser realizado teste para determinar se um inibidor de fator IX está presente.
- Em pacientes com altos níveis de inibidor, a terapia com fator IX pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. O manejo de tais pacientes deve ser direcionado por médicos com experiência no atendimento de pacientes com hemofilia.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Estudos Clínicos

As reações adversas apresentadas nesta seção foram identificadas a partir de 6 estudos clínicos prospectivos em 197 indivíduos, nos quais foram administradas 4670 infusões.

A seguinte convenção é usada para a classificação da frequência de uma reação adversa ao medicamento (ADR) e é baseada nas diretrizes do Conselho para Organização Internacional de Ciências Médicas (CIOMS): muito comuns ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raro ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

### Reações adversas no estudo clínico

Sistema de classificação de órgãos (SOC)	Reação adversa (MedDRA vers 18.1)	Frequência			
		Categoria por infusão	Frequência por infusão (porcentagem)	Categoria por individuo	Frequência por individuo (porcentagem)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	Irritação na garganta	Rara	3/4670 (0.06%)	Desconhecido	1/197 (0.51%)
	Dor orofaríngea	Rara	1/4670 (0.02%)	Desconhecido	1/197 (0.51%)
	Tosse	Rara	1/4670 (0.02%)	Desconhecido	1/197 (0.51%)
Distúrbio de pele e tecido subcutâneo	<i>Rash</i>	Rara	1/4670 (0.02%)	Desconhecido	1/197 (0.51%)
	Prurido	Rara	1/4670 (0.02%)	Desconhecido	1/197 (0.51%)
Distúrbios gerais e	Febre (pirexia)	Rara	1/4670 (0.02%)	Desconhecido	1/197 (0.51%)

condições do local de administração					
-------------------------------------	--	--	--	--	--

Nos ensaios clínicos com IMMUNINE, não foram identificados inibidores do fator IX em 90 pacientes expostos por 3932 dias ao IMMUNINE. Nenhum paciente previamente não tratado participou dos Ensaio clínicos IMMUNINE.

Foi relatado o desenvolvimento de inibidor para o fator IX, veja abaixo.

### **Pós comercialização**

Além das reações adversas observadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização. Essas reações adversas são listadas pelo Sistema de Classe de Órgãos (SOC), depois pelo termo preferencial MedDRA (Versão 18.0) por ordem de gravidade. A seguir está uma lista de RAMs (reações adversas a medicamento) que foram observadas durante pós-comercialização e não estão incluídas na Tabela acima.

**DISTÚRBIOS DO SANGUE E DO SISTEMA LINFÁTICO:** Inibição do fator IX

**DISTÚRBIOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO:** Reação anafilática/anafilactóide, Doença do soro (na presença de inibidores), Hipersensibilidade

**DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO:** Dor de cabeça

**DOENÇAS CARDÍACAS:** Infarto do miocárdio, Taquicardia

**DISTÚRBIOS VASCULARES:** Rubor

**DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, TORÁDICOS E MEDIASTINAIS:** Dispneia

**DISTÚRBIOS DA PELE E DO TECIDO SUBCUTÂNEO:** Urticária

**DISTÚRBIOS GERAIS E CONDIÇÕES DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO:** Calafrios

### **Reações de classe**

Coagulação intravascular disseminada, embolia (por exemplo, embolia pulmonar, trombose venosa, trombose arterial, trombose da artéria cerebral)

Outras manifestações de hipersensibilidade ou reações alérgicas: choque anafilático, angioedema, desconforto torácico, hipotensão, letargia, náuseas, vômitos, parestesia, inquietação, sibilos.

Síndrome nefrótica (após tentativa de indução de tolerância imunológica)

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

Ardor e picadas no local da aplicação.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Os efeitos de doses de IMMUNINE superiores às recomendadas não foram caracterizados. **Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS - 1.0639.0289

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

### **Importado por:**

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.

Jaguariúna -SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

### **Fabricado por:**

Takeda Manufacturing Austria AG

Viena, Áustria

**SAC 0800 771 0345**

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.**



IM9\_0821\_0822\_VPS\_MS

## 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	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	3. Características farmacológicas  4. Contraindicações  5. Advertências e precauções  6. Interações medicamentosas  7. Cuidados de armazenamento do medicamento  8. Posologia e modo de usar  9. Reações adversas  10. Superdose	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI

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
12/09/2022	4678169/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2022	1117527/22-1	70207 - MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou	28/03/2022	Dizeres legais	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI
26/01/2021	0339184/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2020	2615033/20-6	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	Dizeres legais  Cuidados de Armazenamento  Reações Adversas	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI
27/02/2020	0595815/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI
10/12/2019	3414055/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do Medicamento	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI

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
28/05/2019	0473126/19-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/12/2017	2329808/17-1	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	26/02/2018	Dizeres legais	VPS	600 UI, 1200 UI
12/07/2017	1437572/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção ortográfica	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI
12/06/2017	116999017-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2017	0179281/17-4	10303 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	03/04/2017	Dizeres Legais	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI
25/10/2016	2424135/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção ortográfica	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI

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
27/05/2015	0465955/15-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI
19/09/2014	0782361/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI
28/02/2014	0157883/14-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Contraindicações Advertências e Precauções Reações adversas	VPS	200 UI, 600 UI, 1200 UI