



**IMMUNATE<sup>®</sup>**  
(fator VIII de coagulação)

Takeda Pharma Ltda.  
Pó liofilizado  
250 UI, 500 UI, 1000 UI



IMMUNATE®  
fator VIII de coagulação (humano)

## APRESENTAÇÕES

IMMUNATE é um concentrado preparado de plasma humano contendo o fator VIII de coagulação humano na forma de pó liofilizado, acompanhado do volume apropriado de diluente para reconstituição.

Cada embalagem de IMMUNATE contém:

### IMMUNATE 250 UI

- 1 Frasco-ampola contendo IMMUNATE 250 UI
- 1 Frasco-ampola contendo água para injetáveis (5 mL)
- Conjunto de Reconstituição e infusão (1 conjunto de transferência/filtro, 1 seringa descartável (5 mL), 1 agulha descartável, 1 scalp)

### IMMUNATE 500 UI

- 1 Frasco-ampola contendo IMMUNATE 500 UI
- 1 Frasco-ampola contendo água para injetáveis (5 mL)
- Conjunto de Reconstituição e infusão (1 conjunto de transferência/filtro, 1 seringa descartável (5 mL), 1 agulha descartável, 1 scalp)

### IMMUNATE 1.000 UI

- 1 Frasco-ampola contendo IMMUNATE 1.000 UI
- 1 Frasco-ampola contendo água para injetáveis (10 mL)
- Conjunto de Reconstituição e infusão (1 conjunto de transferência/filtro, 1 seringa descartável (10 mL), 1 agulha descartável, 1 scalp)

## VIA INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contendo IMMUNATE liofilizado, após reconstituição utilizando todo o volume do diluente contido nas respectivas embalagens, contém na solução obtida, quando pronta para uso, a seguinte composição:

	250 UI	500 UI	1.000 UI
<b>Componente Ativo</b>			
fator VIII de coagulação (humano)	250 UI	500 UI	1.000 UI
atividade de fator von Willebrand (vWF:Rco)	190 UI	375 UI	750 UI
atividade específica (albumina corrigida)	70 ± 30 UI/mg de proteína		

água para injetáveis	5 mL	5 mL	10 mL
----------------------	------	------	-------

Excipientes: albumina humana, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, cloridrato de lisina e cloreto de cálcio di-hidratado.

IMMUNATE 250 UI – após reconstituição com o diluente, o produto contém aproximadamente 50 UI/mL de fator VIII de coagulação derivado de plasma humano e 38 UI/mL de fator von Willebrand derivado de plasma.



IMMUNATE 500 UI e 1.000 UI – após reconstituição com o diluente, o produto contém aproximadamente 100 UI/mL de fator VIII de coagulação derivado de plasma humano e 75 UI/mL de fator von Willebrand derivado de plasma.

## 1. INDICAÇÕES

IMMUNATE – fator VIII de coagulação (humano) está indicado na terapia e profilaxia de episódios hemorrágicos causados por deficiência congênita ou adquirida do Fator VIII (hemofilia A, hemofilia A com inibidor do Fator VIII, deficiência adquirida do Fator VIII devido ao desenvolvimento espontâneo do inibidor do Fator VIII) e para a doença de von Willebrand com deficiência do fator VIII.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo 040201, estudo clínico fase III, multicêntrico, prospectivo, foi realizado para avaliar a eficácia, farmacocinética, imunogenicidade e segurança do IMMUNATE – fator VIII de coagulação (humano) em 56 pacientes com hemofilia A grave tratados previamente. A eficácia clínica do produto no tratamento de todos os episódios novos de hemorragia foi determinada pela investigação do número de infusões requeridas para obter o controle hemostático e a resposta ao tratamento. Além disso, o número de novos episódios de hemorragia que ocorreu durante o regime de tratamento profilático foi reportado.

A resposta ao tratamento foi avaliada usando uma escala de eficácia clínica com escala de excelente, bom, regular e sem resposta. A eficácia hemostática de IMMUNATE – fator VIII de coagulação (humano) nas hemorragias nas articulações foi avaliada usando esta faixa bem como uma escala exploratória para definir melhor a contribuição relativa de outros parâmetros. Essa escala exploratória inclui 3 variáveis: a) alívio da dor nas primeiras 8 horas após a primeira infusão; b) melhora dos sinais de sangramento nas primeiras 8 horas após a primeira infusão; c) o número de infusões necessárias para a completa resolução dos sintomas.

A maior parte dos sangramentos nos pacientes estudados ocorreu espontaneamente (69%) e a maioria dos episódios hemorrágicos (81%) envolveu as articulações (estes ocorreram em todas as pessoas que tiveram pelo menos uma hemorragia); 15% de hemorragias ocorreram no tecido mole/músculo; 3% no tecido mole/outro e 1% na cavidade corporal.

A severidade dos episódios foi classificada como “menor” em 97% dos casos, com um pequeno número de sangramentos maiores, mas nenhum ameaçando a vida ou perda de membro dos indivíduos.

Na análise da escala de eficácia clínica mostrou-se que todas as pessoas, compreendendo 623 episódios hemorrágicos, responderam ao tratamento: 96% dos episódios hemorrágicos foram classificados como tendo uma excelente ou boa resposta ao tratamento e 4% como uma resposta regular. Para a maioria dos episódios hemorrágicos (89%), foi necessária somente uma infusão.

Analisando a eficácia de acordo com a mesma escala nos episódios que envolveram articulações, 96% de todos os 505 episódios de sangramento acometendo articulações foram classificados como excelente ou boa resposta ao tratamento e 4% como uma resposta regular. Utilizando a escala exploratória (descrita acima) para esses episódios de sangramentos articular, 99% dos episódios foram classificados como excelente ou boa resposta ao tratamento e 1% como resposta regular.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

O complexo fator von Willebrand/fator VIII consiste de duas moléculas (FVIII e vWF) com diferentes funções fisiológicas. Quando infundido no paciente hemofílico, o fator VIII se liga ao fator de von Willebrand na circulação do paciente. Fator VIII ativado age como co-fator para fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X para fator X ativado. Fator X ativado converte protrombina em trombina. A trombina converte fibrinogênio em fibrina e um coágulo pode ser formado. Hemofilia A é uma doença hereditária ligada ao sexo

que causa distúrbio da coagulação sanguínea devido aos níveis baixos de fator VIII:C 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 VIII tem um aumento permitindo uma correção temporária do fator de deficiência e correção das tendências hemorrágicas.

Em adição ao seu papel como proteína protetora do fator VIII, o fator de von Willebrand (vWF) medeia a adesão plaquetária aos sítios da lesão vascular e desempenha uma função na agregação plaquetária.

### Propriedades Farmacocinéticas

Todos os parâmetros farmacocinéticos para IMMUNATE foram medidos em pacientes com hemofilia A grave (nível de fator VIII  $\leq$  1%). A análise das amostras de plasma foi conduzida em um laboratório central utilizando um teste de fator VIII cromogênico. Os parâmetros farmacocinéticos derivados de um estudo cruzado com IMMUNATE em 18 pacientes previamente tratados acima de 12 anos de idade estão listados na tabela abaixo.

Resumo dos parâmetros farmacocinéticos para IMMUNATE em 18 pacientes com hemofilia A grave (Dose = 50 UI/kg):

Parâmetro	Média	SD	Mediana	90% CI
	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a</sup> ([Uxh)mL)	12,2	3,1	12,4
C <sub>máx</sub> <sup>b</sup> (UI/mL)	1	0,3	0,9	0,8 a 1,0
T <sub>máx</sub> <sup>c</sup> (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 a 0,3
Meia vida terminal <sup>d</sup> (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 a 15,3
Liberação <sup>e</sup> (mL/h)	283	146	232	199 a 254
Tempo médio de permanência <sup>f</sup> (h)	15,3	3,6	15,3	12,1 a 17,2
V <sub>ss</sub> <sup>g</sup> (mL)	4166	2021	3613	2815 a 4034
Recuperação incremental <sup>h</sup> ([UI/mL] / [UI/Kg])	0,02	0,006	0,019	0,016 a 0,020

<sup>a</sup> AUC<sub>0-∞</sub> = área total sob a concentração plasmática vs. curva de tempo 0 até infinito; <sup>b</sup> C<sub>máx</sub> = Concentração máxima plasmática; <sup>c</sup> T<sub>máx</sub> = tempo mínimo para alcançar C<sub>máx</sub>; <sup>d</sup> t<sub>1/2</sub> = meia vida terminal; <sup>e</sup> CL = clearance/liberação; <sup>f</sup> MRT = tempo médio de permanência; <sup>g</sup> V<sub>ss</sub> = volume de distribuição no estado estacionário; <sup>h</sup> IR = recuperação incremental.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Não utilizar IMMUNATE em caso de:

- Hipersensibilidade conhecida ao fator VIII de coagulação humano ou a qualquer um dos componentes do produto.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Caso a alergia ocorra:**

- Existe uma rara possibilidade de ocorrer uma reação alérgica anafilática (reação repentina, grave) à IMMUNATE. Deve-se estar atento aos sinais de reações alérgicas como: rubor, erupção cutânea, urticária, pápulas, coceira generalizada, inchaço dos lábios, pálpebras e língua, dispneia, chiado, dor no peito, aperto no peito, mal estar generalizado, tontura, taquicardia e hipotensão. Estes sintomas podem constituir um sintoma inicial de um choque anafilático, manifestações que podem adicionalmente incluir tontura, perda de consciência e dificuldade extrema para respirar.

- Caso esses sintomas ocorram, a infusão deve ser interrompida imediatamente. Sintomas graves, incluindo dificuldade para respirar e próximo de um desmaio, requerem tratamento de emergência imediato.
- Outras reações à infusão, como calafrios, piroxia (febre) e náusea também foram relatadas com IMMUNATE.

**Monitoramento é necessário quando:**

- Identificação de defeito na coagulação como deficiência no fator VIII (hemofilia A) ou deficiência do fator de von Willebrand (doença de von Willebrand) é essencial antes da administração de IMMUNATE. Nenhum benefício pode ser esperado deste produto no tratamento de outros deficiências de fatores de coagulação. Testes serão conduzidos para garantir que a dose atual seja suficiente para alcançar e manter os níveis de fator VIII e de von Willebrand adequados. Os pacientes devem ser avaliados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII ou von Willebrand, se o esperado os níveis de atividade plasmática do fator VIII não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com uma dose apropriada.

**Caso a hemorragia persista:**

- O paciente pode ter desenvolvido anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII que são conhecidas complicações do tratamento de pacientes com hemofilia A. O risco de desenvolvimento de inibidores é correlacionado à severidade da doença, assim como a extensão da exposição ao fator VIII, o risco sendo maior entre os primeiros 50 dias de exposição, mas continua através da vida apesar do risco ser incomum. O risco de desenvolvimento de inibidores depende do número de fatores relacionados às características do paciente (exemplo, tipo de mutação genética do fator VIII, histórico familiar, etnia), os quais são acreditados que representam os riscos mais significativos para a formação de inibidores. Inibidores foram relatados predominantemente em pacientes não tratados anteriormente. Testes podem ser conduzidos para confirmar este desenvolvimento. Inibidores de fator VIII são anticorpos (inibidores) no sangue que bloqueiam o fator VIII utilizado. Isso torna o fator VIII menos eficaz em controlar a hemorragia. Pacientes com a doença de von Willebrand, especialmente o tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator de von Willebrand. Testes podem ser conduzidos para confirmar este desenvolvimento. Inibidores de fator de von Willebrand são anticorpos (inibidores) no sangue que bloqueiam o fator de von Willebrand utilizado. Isso torna o fator de von Willebrand menos eficaz em controlar a hemorragia.

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 a seleção cuidadosa dos doadores de sangue e plasma humano para garantir que indivíduos com risco de estarem infectados sejam excluídos, assim como teste de cada doação e dos *pools* de plasma para sinais de vírus/infecção, e a 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.

O tratamento continuado com o produto com o fator VIII-contendo o fator von Willebrand pode causar um aumento excessivo no fator VIII:C.

Eventos tromboembólicos foram reportados em pacientes com a doença de von Willebrand recebendo a terapia de substituição com fator VIII/fator von Willebrand, especialmente no contexto de fatores de risco conhecidos para trombose. Em pacientes com um histórico de tromboembolismo venoso, níveis endógenos altos de fator VIII identificados foram associados com o aumento subsequente de eventos trombóticos.

Em pacientes recebendo o produto com o fator VIII-contendo o fator von Willebrand, os níveis plasmáticos do fator VIII:C devem ser monitorados para evitar a sustentação de níveis excessivos de fator VIII:C, os quais podem aumentar devido ao risco de eventos trombóticos.

Profilaxia contra o tromboembolismo venoso deve ser instituído, de acordo com as recomendações atuais.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus encapsulados, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV, o vírus que causa a AIDS), 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. Infecção por Parvovírus B19 pode ser grave 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 IMMUNATE for administrada o nome e o lote do produto sejam anotados para manter um registro dos lotes usados.

IMMUNATE contém isoaglutininas (anti-A e anti-B). Em pacientes de grupo sanguíneo A, B ou AB, hemólise pode ocorrer após administração repetitiva em curto intervalo de tempo ou após administração de grandes doses, uma vez que podem ser administrados num curto espaço de tempo para indução de tolerância imune no tratamento de inibidores do fator VIII na hemofilia A.

#### **IMMUNATE com alimentos e bebidas**

Não há recomendações específicas de quando IMMUNATE deve ser administrado com relação às refeições.

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

Nenhum efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas foi observado.

#### **IMMUNATE contém sódio**

Em caso de uma dieta baixa de sódio, o médico irá monitorar com atenção particular, pois a quantidade de sódio na dose máxima diária pode exceder 200 mg.

**Este medicamento contém 10 mg de sódio (apresentação de 250 UI de IMMUNATE), o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

**Este medicamento contém 10 mg de sódio (apresentação de 500 UI de IMMUNATE), o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

**Este medicamento contém 20 mg de sódio (apresentação de 1000 UI de IMMUNATE), o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio**

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

Antes de administrar o medicamento, o médico ou farmacêutico deverá ser informado caso a paciente esteja grávida ou amamentando ou esteja planejando engravidar.

Não há experiência com relação ao uso de IMMUNATE durante a gravidez, lactação e fertilidade, uma vez que a hemofilia A é rara em mulheres. IMMUNATE só deve ser utilizado durante a gravidez e lactação somente se realmente indicado. Portanto, o médico deve ser informado caso a paciente esteja grávida ou amamentando. O médico irá decidir se IMMUNATE deve ser utilizado durante a gravidez e lactação. Consulte a Seção “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” para obter informações sobre a infecção por parvovírus B19.

#### **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 de qualquer outro medicamento. Nenhuma interação de IMMUNATE com outros medicamentos foi relatada.

O produto não deve ser misturado com outros medicamentos ou diluente, exceto o diluente água para injetáveis contido na embalagem, antes da administração uma vez que pode prejudicar a eficácia e segurança



do produto. É recomendado lavar o acesso venoso com solução apropriada, como por exemplo, solução salina fisiológica antes e depois da infusão de IMMUNATE.

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

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Não congelar. IMMUNATE, pó liofilizado e diluente, tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

IMMUNATE é um pó ou sólido friável de coloração branca ou amarela clara

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**

IMMUNATE deve ser administrado via intravenosa após preparação da solução com o diluente fornecido. O paciente deve seguir as orientações do médico.

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

Aquecer o produto à temperatura ambiente ou à temperatura corporal antes da administração. Para a reconstituição utilize apenas o conjunto de administração fornecido na embalagem, pois a falha do tratamento pode ocorrer como consequência da adsorção do fator VIII de coagulação humano na superfície interna de algum equipamento de infusão. Utilizar técnica asséptica.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requerimentos locais.

IMMUNATE deve ser reconstituído imediatamente antes da administração. A solução deve ser usada imediatamente, pois não contém conservantes. Antes da administração, o produto reconstituído deve ser visualmente inspecionado para possível presença de material particulado e descoloração. A solução deve ser de cor clara a levemente opalescente. Soluções turvas ou apresentando depósitos devem ser descartadas. A solução pronta para uso não deve ser refrigerada novamente.

### **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 os frascos.

3. Conectar a parte ondulada do dispositivo de transferência sobre o frasco do diluente e pressionar (fig. B).
4. Remover a cobertura protetora da outra extremidade do dispositivo de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
5. Inverter o frasco de diluente conectado ao dispositivo de transferência, sobre o frasco de concentrado e inserir a extremidade livre com uma agulha através da tampa de borracha do frasco do concentrado (fig. C). O diluente será aspirado para dentro do frasco de concentrado por vácuo.
6. Após aproximadamente 1 minuto, desconectar os dois frascos removendo o frasco de diluente conectado ao dispositivo de transferência do frasco do concentrado (fig. D). Como o preparo dissolve facilmente, agitar suavemente o frasco do concentrado. **NÃO MISTURAR OS CONTEÚDOS DO FRASCO. NÃO INVERTER O FRASCO DO CONCENTRADO ATÉ QUE ESTEJA PRONTO PARA RETIRAR OS CONTEÚDOS.**
7. Após a reconstituição, inspecionar visualmente a solução preparada para material particulado ou descoloração antes da administração. Porém, mesmo quando o procedimento de reconstituição é rigorosamente seguido, algumas pequenas partículas podem ocasionalmente ser vistas. O conjunto de filtro contido na embalagem pode remover partículas e a potência rotulada não será reduzida.

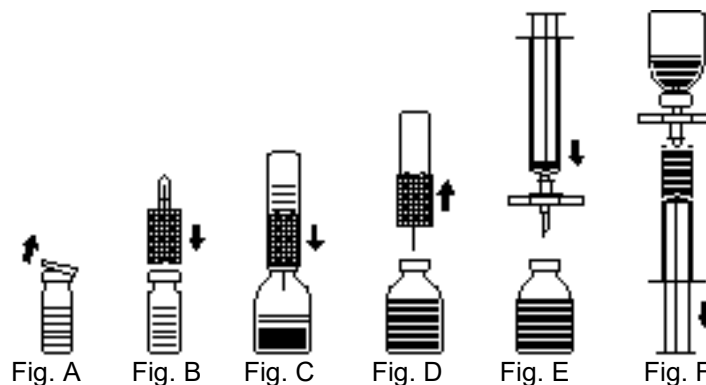
### Administração

A solução deve ser preparada sob condições limpas e estéreis.

Deve-se usar o conjunto de filtro contido na embalagem para prevenir a administração de partículas de borracha que possam ter se separado da tampa (perigo de microembolia). Para remover a solução reconstituída, conectar ao conjunto de filtro na seringa descartável e introduzir através da tampa de borracha (fig. E).

Desconectar a seringa do conjunto de filtro por um momento. O ar entrará no frasco de concentrado e qualquer espuma que se tenha formado desaparecerá. Depois, aspirar a solução para a seringa através do conjunto de filtro (fig.F).

Desconectar a seringa do conjunto de filtro e lentamente injetar a solução por via intravenosa (velocidade máxima de injeção: 2 mL/min) com o conjunto de infusão rápido contido na embalagem (ou a agulha descartável contida na embalagem).



Qualquer produto não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com os requerimentos locais. A administração de IMMUNATE deve ser documentada, e o número do lote registrado. Uma parte destacável do rótulo está incluída em cada frasco.

### Posologia

#### I. Hemofilia A

O cálculo da dose necessária de fator VIII, da forma descrita abaixo, se baseia no achado empírico de que 1 UI de fator VIII por kg de peso corpóreo eleva a atividade plasmática do fator VIII em 1,5% a 2%.

Levando em conta a atividade inicial do fator VIII no plasma do paciente, determina-se a dosagem necessária empregando a seguinte fórmula:

**Dose de IMMUNATE (UI de Fator VIII) = Peso Corpóreo (kg) x Aumento Desejado de Fator VIII (%) x 0,5**

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

### 1. Hemorragias e Cirurgia

A tabela apresentada em seguida indica quais os níveis plasmáticos de fator VIII são necessários para o controle de hemorragias ou para a profilaxia cirúrgica bem como o tempo durante o qual esses níveis devem ser mantidos.

<b>Tipo de Hemorragia ou de Intervenção Cirúrgica</b>	<b>Nível Plasmático de Fator VIII Terapeuticamente Necessário (% do Normal)</b>	<b>Período Necessário para manter o Nível Plasmático de Fator VIII</b>
Fenômenos hemorrágicos de pequeno porte, por exemplo pequenas hemorragias	30%	No mínimo 1 dia, dependendo da gravidade da hemorragia
Fenômenos hemorrágicos de grande porte: hemorragias musculares, na cavidade oral, extrações dentárias, traumatismos cranianos moderados e intervenções cirúrgicas com baixo risco hemorrágico	40 – 50%	3 a 4 dias, ou até a completa absorção das hemorragias teciduais, ou a completa cicatrização dos ferimentos
Risco de vida: hemorragias gastrointestinais, intracranianas, intra- abdominais ou intratorácicas, fraturas, intervenções cirúrgicas de grande porte com alto risco de manifestações hemorrágicas	60 – 100%	Durante 7 dias, no mínimo. O tratamento, após o 7º dia, somente deve ser interrompido após a absorção da hemorragia ou a adequada cicatrização dos ferimentos

Em geral, administra-se fator VIII a intervalos de 8 a 12 horas, correspondendo à meia-vida biológica do fator VIII. Para profilaxia cirúrgica, a dose inicial deve ser administrada uma hora antes da cirurgia. Nos casos de intervenções cirúrgicas de grande porte, deve-se manter intervalos de tratamento de 8 horas durante os primeiros dias de pós-operatório.

### 2. Terapia de manutenção profilática

Para a terapia de manutenção profilática de hemofilia A grave, administram-se doses de 10 a 50 UI de fator VIII por kg de peso corpóreo a intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes mais jovens, podem ser necessários intervalos mais curtos ou mais longos das doses para prevenir o sangramento.

### II. Hemofilias com inibidor de fator VIII

Considerando que a dose necessária depende do título de inibidor do paciente, a mesma deve ser calculada individualmente com base nos testes de coagulação.

A terapia de reposição com fator VIII é eficaz somente em pacientes com baixo índice de resposta, com um título de inibidor inferior a dez Unidades Bethesda. Em pacientes com alto índice de resposta bem como aqueles com baixo índice de resposta com um título de inibidor superior a dez Unidades Bethesda, recomenda-se o emprego de FEIBA – complexo protrombínico parcialmente ativado.

### III. Doença de von Willebrand com deficiência de fator VIII

IMMUNATE – fator VIII de coagulação (humano) está indicado para a terapia de reposição de fator VIII em pacientes portadores da doença de von Willebrand que apresentem atividade de fator VIII reduzida. A terapia de reposição com IMMUNATE – fator VIII de coagulação (humano) para o controle de hemorragias e para a prevenção de episódios de sangramento associados com intervenções cirúrgicas devem seguir as diretrizes indicadas para hemofilia A.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Como qualquer outro medicamento, IMMUNATE pode apresentar reações adversas, apesar de nem todos os pacientes apresentarem.

### Possíveis reações adversas com produtos fator VIII derivados de plasma humano

Reações alérgicas, que em alguns casos podem progredir a reações graves e que potencialmente representem risco de vida (anafilaxia), tem sido observadas raramente. Portanto, deve-se estar atento aos sinais iniciais de reações alérgicas como: rubor, erupção cutânea, urticária, pápulas, coceira generalizada, inchaço dos lábios, pálpebras e língua, dispnéia, chiado, dor no peito, aperto no peito, mal estar generalizado, tontura, taquicardia e hipotensão. Estes sintomas podem constituir sinal inicial de um choque anafilático. Caso uma reação alérgica ou anafilática ocorrer, deve-se interromper imediatamente a infusão e informar o médico. Sintomas graves requerem tratamento de emergência imediato.

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII ou ao fator von Willebrand é uma complicação conhecida no tratamento de pacientes com hemofilia A ou a doença de von Willebrand. Caso anticorpos neutralizantes (inibidores) desenvolvam, eles se manifestam sozinhos como uma resposta clínica insuficiente (hemorragia não é controlada com uma dose apropriada) ou na forma de reação alérgica. Nestes casos, recomenda-se contatar um centro especializado de hemofilia.

Em pacientes com grupo sanguíneo A, B ou AB hemólise pode ocorrer após administração de grandes doses.

Reações adversas reportadas com o uso de IMMUNATE:

As seguintes frequências são utilizadas para avaliar as reações adversas:

Muito comum:  $> 1/10$

Comum:  $> 1/100$  e  $\leq 1/10$

Incomum:  $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$

Rara:  $> 1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$

Muito rara:  $\leq 1/10.000$

Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

Dentre as reações adversas listadas na tabela abaixo, a hipersensibilidade foi observada em um ensaio clínico, enquanto que as demais reações foram observadas em experiências pós-comercialização.

Classe de sistema de órgão padrão MedDRA	Reação adversa	Frequência
Distúrbio do sistema imune	Hipersensibilidade 0,3%	Incomum*
Distúrbio dos sistemas sanguíneo e linfático	Inibição do fator VIII	Desconhecida
	Distúrbio de coagulação	Desconhecida

Distúrbio psiquiátrico	Inquietação	Desconhecida
	Formigamento ou dormência	Desconhecida
Distúrbio do sistema nervoso	Tontura	Desconhecida
	Cefaleia	Desconhecida
	Parestesia	Desconhecida
Distúrbio ocular	Edema ocular	Desconhecida
Distúrbio cardíaco	Taquicardia	Desconhecida
	Sentir os batimentos cardíacos	Desconhecida
	Hipotensão	Desconhecida
Distúrbio vascular	Rubor	Desconhecida
	Palidez	Desconhecida
Distúrbios respiratório, torácico e mediastino	Falta de ar	Desconhecida
	Tosse	Desconhecida
Distúrbio gastrointestinal	Vômito	Desconhecida
	Náusea	Desconhecida
Distúrbio da pele e tecido subcutâneo	Urticária	Desconhecida
	Erupção	Desconhecida
	Coceira	Desconhecida
	Rubor	Desconhecida
	Aumento da transpiração	Desconhecida
	Neurodermatite	Desconhecida
Distúrbios musculoesquelético e tecido conectivo	Dor muscular	Desconhecida
Distúrbios gerais e no local de administração	Dor no peito	Desconhecida
	Desconforto no peito	Desconhecida
	Edema (incluindo edema periférica, nas pálpebras e na face)	Desconhecida
	Febre	Desconhecida
	Calafrios	Desconhecida
	Reação no local da injeção	Desconhecida
	Dor	Desconhecida
Reações de classe (outras manifestações de hipersensibilidade ou reações alérgicas ao derivado de plasma e produtos de Fator VIII recombinante)	Reação anafilática/choque	Desconhecida
	Angioedema	Desconhecida
	Chiado	Desconhecida
	Letargia	Desconhecida
	Inibidores do fator von Willebrand	Desconhecida

\* Uma reação de hipersensibilidade em 329 infusões em um estudo clínico de 5 pacientes.

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

## 10. SUPERDOSE



Nenhum sintoma de superdose com fator VIII de coagulação foi relatado.  
Eventos tromboembólicos podem ocorrer.  
Hemólise pode ocorrer em pacientes com grupos sanguíneos A, B ou AB.

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

MS - 1.0639.0299  
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  
**SAC 0800-7710345**

**Fabricado por:**

Takeda Manufacturing Austria AG, Viena, Áustria

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.  
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.**



IM8\_0618\_0422\_VPS



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
A ser emitido no momento do protocolo	A ser emitido no momento do protocolo	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	-	-	-	-	3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI)
18/10/2022	4835096/22-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	15/03/2022	1117527/22-1	70207 - MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	28/03/2022	Dizeres legais	VPS	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI)
26/01/2021	0339121/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	06/08/2020	2615413/20-7	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	18/09/2020	Dizeres legais	VPS	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI)
27/06/2018	0513918/18-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	28/12/2017	2329847/17-2	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	26/02/2018	- Dizeres legais	VPS	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI)
07/07/2017	1393477/17-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto	-	-	-	-	Correção ortográfica	VPS	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI)



		de Bula - RDC 60							
17/04/2017	0637177/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	31/01/2017	0179657/17-5	10303 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	03/04/2017	- Dizeres legais	VPS	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI)
04/11/2014	0987914/14-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	-	-	-	-	- Dizeres legais	VPS	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI)
31/03/2014	0239512/14-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI)