

AnexoA

Folha de rosto para a bula

FATOR IX GRIFOLS

Grifols Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

250 UI - 500 UI - 1000 UI - 1500 UI

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

PARTE I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIFOLS BRASIL LTDA
Fator IX Grifols® 50 UI/ml

fator IX de coagulação

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Apresentado em frasco-ampola de pó liofilizado contendo 250 UI, 500 UI, 1000 UI ou 1500 UI de Fator IX de coagulação humano. Uma vez reconstituído, o conteúdo de Fator IX humano é de 50 UI/ml (250 UI/5 ml, 500 UI/10 ml, 1000 UI/20 ml ou 1500 UI/30 ml). Os demais componentes são lisina, glicina, cloreto, sódio, fosfato e citrato.

Cada envase de dissolvente contém 5 ml, 10 ml, 20 ml ou 30 ml de água para injetáveis.

Cada frasco-ampola de Fator IX Grifols® nas apresentações de 250 UI/5 ml, 500 UI/10 ml e 1000 UI/20 ml vai acompanhado de uma seringa pré-carregada de dissolvente que contém 5 ml, 10 ml ou 20 ml de água para injetáveis, junto com os acessórios necessários para sua reconstituição e administração (adaptador de frasco-ampola, filtro, 2 pequenas toalhas com álcool e agulha mariposa).

Cada frasco-ampola de Fator IX Grifols® na apresentação de 1500 UI/30 ml vai acompanhado de um frasco-ampola de dissolvente com 30 ml de água para injetáveis, junto com os acessórios necessários para sua reconstituição e administração (agulha de dupla ponta, filtro, 2 pequenas toalhas com álcool, agulha mariposa e seringa com agulha).

Administração:

Intravenosa

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Pó liofilizado para solução injetável

PARTE II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fator IX Grifols® é indicado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia B (déficit congênito de fator IX).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não procede.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O fator IX é uma glicoproteína de cadeia única com peso molecular aproximado de 68.000 Daltons.

É um fator de coagulação de síntese hepática, dependente de vitamina K. O fator IX é ativado pelo fator XIa na via intrínseca da coagulação e pelo complexo fator VII/fator tissular na via extrínseca. O fator IX ativado, em combinação com o fator VIII ativado, ativa por sua vez o fator X.

O fator X ativado converte a protrombina em trombina. Na sequência, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina, formando-se o coágulo.

A hemofilia B é um transtorno hereditário da coagulação sanguínea ligado ao sexo, devido à diminuição do nível de fator IX, o que por sua vez produz hemorragias graves nas articulações, músculos ou órgãos internos, bem de forma espontânea ou como consequência de um acidente ou trauma cirúrgico. Mediante uma terapia de reposição aumenta o nível plasmático de fator IX, e, portanto, é corrigida temporariamente a deficiência deste fator sendo controlado e prevenindo as hemorragias.

Não há experiência procedente de ensaios clínicos em crianças menores de 6 anos.

Segundo os dados dos ensaios clínicos, a recuperação foi $1,3 \pm 0,3$ UI/dl:UI/kg e a meia vida terminal $29,1 \pm 3,6$ h (24 - 34 h) usando um modelo não-compartimental.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade marcada conhecida à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Igualmente a qualquer produto proteico para administração intravenosa, é possível que sejam produzidas reações de hipersensibilidade do tipo alérgica. O produto contém traços de outras proteínas humanas, além de fator IX. Os pacientes devem ser informados acerca dos sinais iniciais das reações de hipersensibilidade, que incluem erupções cutâneas que podem chegar à urticária generalizada, opressão torácica, dificuldade para respirar, hipotensão e anafilaxia.

Caso sejam produzidas reações deste tipo, recomenda-se interromper a administração do preparado e contactar imediatamente o médico.

Em caso de choque, devem ser seguidas as recomendações vigentes para o tratamento de choque.

Quando são produzidos medicamentos derivados de sangue ou plasma humanos, são seguidos diversos procedimentos a fim de prevenir a transmissão de infecções aos pacientes. Estes procedimentos incluem uma cuidadosa seleção dos doadores de sangue e plasma para se assegurar da exclusão daqueles que possam supor um risco de transmissão de infecções, e a análise de cada doação e mescla de plasma para a detecção de vírus/infecções. Os fabricantes destes produtos também incluem etapas no processamento do sangue ou do plasma a fim de inativar ou eliminar vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos derivados de sangue ou plasma humanos, não se pode excluir totalmente a transmissão de infecções. Isto também se refere à possibilidade de transmissão de vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

As medidas tomadas são consideradas efetivas para vírus encapsulados tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e para o vírus não encapsulado da hepatite A. As medidas tomadas podem ter um valor limitado para vírus não encapsulados tais como parvovírus B19.

A infecção por parvovírus B19 pode ser grave para uma mulher grávida (infecção fetal) e para sujeitos com imunodeficiência ou como uma produção aumentada de hemácias (ex. com anemia hemolítica).

É altamente recomendável que cada vez que seja administrada uma dose de Fator IX Grifols® seja registrado o nome do medicamento e n.º de lote administrado a fim de manter um registro dos lotes utilizados.

Recomenda-se a vacinação apropriada (hepatite A e B) para os pacientes que recebam concentrados de fator IX.

Nos pacientes submetidos a tratamentos repetidos com fator IX de coagulação humano deve ser controlado o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes da atividade (inibidores), que serão titulados em Unidades Bethesda (UB) utilizando as provas biológicas adequadas.

Na literatura médica, aparecem descritos casos que demonstram uma correlação entre a aparição de inibidores de fator IX e as reações alérgicas. Por conseguinte, nos pacientes que experimentam reações alérgicas deveria ser avaliada a presença de inibidores de fator IX. Deve se ter em conta que os pacientes com inibidores de fator IX podem ter um elevado risco de anafilaxia quando são submetidos a tratamento com fator IX.

Devido ao risco de reações alérgicas a concentrados de fator IX, a administração inicial de fator IX deve, a juízo facultativo, ser realizado sob controle médico em um centro onde se possa proporcionar tratamento médico adequado para reações alérgicas.

A administração de concentrados de fator IX tem sido associada ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas, sendo maior o risco em preparados de baixa pureza. Portanto, o uso de produtos que contêm fator IX pode ser especialmente perigoso em pacientes com sinais de fibrinólise ou em pacientes com coagulação intravascular disseminada (CID). Em pacientes com enfermidade hepática, pacientes em pós-operatório, neonatos ou pacientes com risco de acidentes tromboembólicos ou CID aconselha-se acompanhamento, mediante provas biológicas adequadas, a possível aparição de sinais de coagulopatia tromboembólica e de consumo, já que existe um risco potencial de complicações trombóticas. Em cada uma destas situações deve ser avaliada a relação risco/benefício do tratamento com Fator IX Grifols®.

Gravidez e lactação:

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com fator IX. Devido à baixa incidência de hemofilia B em mulheres, se requer experiência acerca do uso de fator IX em gravidez e lactação. Portanto, durante a gravidez a lactação pode ser utilizado o fator IX unicamente caso esteja claramente indicado.

Efeitos sobre a capacidade de condução:

Não existe nenhum indício de que o Fator IX Grifols® possa afetar a capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas interações de fator IX de coagulação humano com outros medicamentos.

Incompatibilidades

Fator IX Grifols® não deve ser mesclado a outros medicamentos.

Somente deve ser utilizado o equipo para injeção que é fornecido para evitar um possível erro no tratamento como consequência da adsorção de fator IX de coagulação humano à superfície interna de qualquer outro equipamento para injeção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O período de validade do Fator IX Grifols® é de 3 anos quando conservado entre 2 °C e 8 °C.

A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente ou num prazo máximo de 3 horas.

Armazenar em geladeira (2 a 8 °C). Não congelar.

Quando é procedida sua administração ambulatorial, o produto pode ser mantido em temperatura ambiente (não conservar acima de 25 °C) durante um único período de 3 meses no máximo.

O produto não deve voltar a ser refrigerado depois de estar conservado à temperatura ambiente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

A dosificação e a duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de fator IX, da localização e o grau da hemorragia e do estado clínico do paciente.

O número de unidades de fator IX administrada é expressa em Unidades Internacionais (UI), em relação com o padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS) vigente para concentrados de fator IX. A atividade plasmática de fator IX é expressa como uma porcentagem (em relação com o plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (em relação a um padrão internacional para fator IX em plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator IX equivale à quantidade de fator IX em um ml de plasma humano normal. A estimação da dose necessária de fator IX é baseada no achado empírico de que uma Unidade Internacional (UI) de fator IX por kg de peso corporal aumenta a atividade plasmática de fator IX em um $1,3 \pm 0,3\%$ da atividade normal. A dose necessária é determinada utilizando a fórmula seguinte:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento desejado de fator IX (%) (UI/dl) x 0,8

A dose e a frequência de administração devem ser calculadas segundo a resposta clínica do paciente. Em raras ocasiões se requer a administração de concentrados de fator IX mais de uma vez ao dia.

No caso de episódios hemorrágicos como os detalhados a seguir, a atividade de fator IX não deve ser inferior ao nível plasmático de atividade estabelecido (em % de plasma normal ou UI/dl) no período correspondente. Pode ser empregada a seguinte tabela como guia de dosificação em episódios hemorrágicos e cirurgia:

Grau da hemorragia/ Tipo de cirurgia	Nível de fator IX requerido (%) (UI/dl)	Frequência de dosificação (horas)/ Duração da terapia (dias)
Hemorragia		
Hemartroses e sangramentos muscular ou oral menores	20 – 40	Repetir a cada 24 horas. Ao menos 1 dia, até que o episódio hemorrágico manifestado por dor se detenha ou até a cura.
Hemartroses e hemorragia muscular ou hematoma moderados	30 – 60	Repetir a infusão a cada 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até que a dor e a incapacidade aguda desapareçam.
Hemorragias com risco de vida	60 - 100	Repetir a infusão a cada 8 - 24 horas até que o risco desapareça.
Cirurgia		
<i>Menor</i> incluindo extrações dentais	30 – 60	A cada 24 horas, ao menos 1 dia até a cura.
<i>Maior</i>	80 - 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a infusão a cada 8 - 24 horas até a adequada cicatrização da ferida, e logo tratamento durante no mínimo de 7 dias para manter um nível de atividade de fator IX de 30% a 60% (UI/dl)

Recomenda-se a determinação adequada dos níveis plasmáticos de fator IX durante todo o tratamento a fim de calcular a dose e a frequência das infusões a administrar. Particularmente nas intervenções cirúrgicas maiores, é imprescindível uma monitorização precisa da terapia de substituição por meio de análise da coagulação (atividade plasmática de fator IX). A resposta individual dos pacientes à terapia com fator IX pode variar, alcançando diferentes níveis de recuperação *in vivo* e de meia vida.

Na profilaxia rotineira para impedir hemorragias em pacientes com hemofilia B grave devem ser administradas doses de 20 a 40 UI de fator IX/kg de peso corporal em intervalos de 3 a 4 dias.

Em alguns casos, especialmente em pacientes jovens, pode ser necessário encurtar os intervalos de administração ou doses mais elevadas.

Não se dispõe de dados suficientes procedentes de ensaios clínicos para recomendar o uso de Fator IX Grifols® em crianças menores de 6 anos.

Nos pacientes deve ser controlado o desenvolvimento de inibidores do fator IX. Caso não sejam obtidos os níveis de atividade plasmática de fator IX esperados, ou caso o sangramento não seja controlado com a dose adequada, devem ser realizados ensaios para determinar a presença de inibidores de fator IX. Em pacientes com elevados níveis de inibidor, pode ser que a terapia com fator IX não seja efetiva e devam ser consideradas outras opções terapêuticas. Estas terapias deverão ser realizadas sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

O produto deve ser administrado lentamente, especialmente a primeira dose (aproximadamente 3 ml/min) por via intravenosa.

Para a reconstituição e administração do Fator IX Grifols®, apresentação de 1500 UI/30 ml, cujo dissolvente se apresenta em frasco-ampola, a preparação da solução é a seguinte:

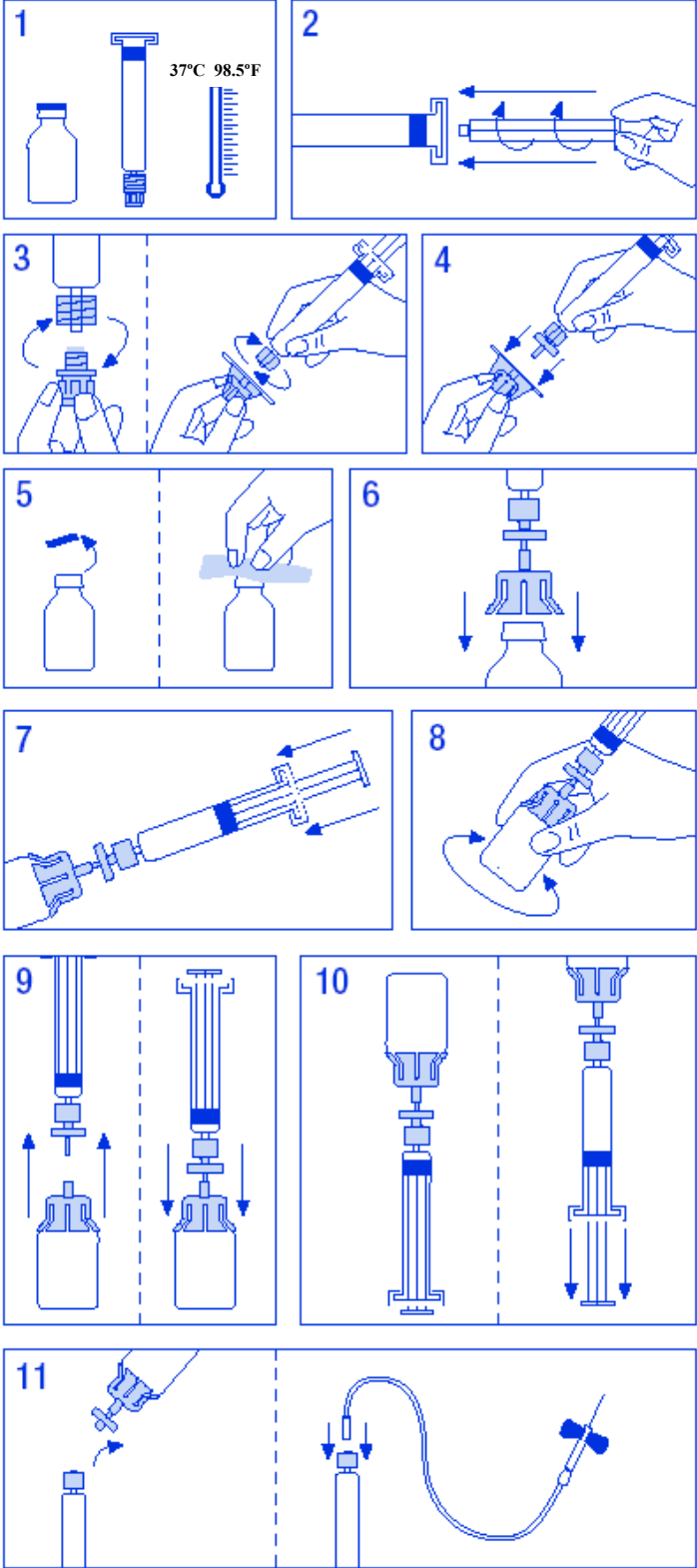
1. Aquecer os frascos-ampola sem sobrepassar os 37 °C.
2. Retirar o lacre do frasco-ampola do dissolvente, desinfetando a tampa com uma toalha com álcool.
3. Extrair do recipiente a agulha de dupla ponta. Separar um dos protetores que protegem as pontas e perfurar a tampa do frasco-ampola do dissolvente.
4. Retirar o lacre do frasco-ampola do produto liofilizado, desinfetando a tampa com uma toalha com álcool.
5. Separar o protetor da outra ponta da agulha.
6. Inverter o frasco-ampola do dissolvente e perfurar o frasco-ampola do liofilizado, assegurando-se de que seja transferido todo o dissolvente e evitando a perda de vácuo.
7. Separar o frasco-ampola do dissolvente com a agulha de dupla ponta. Girar suavemente o frasco-ampola procurando não produzir espuma até a total dissolução. Não agitar.
8. Retirar o filtro do blister e inseri-lo na seringa, recarregar a seringa com ar suficiente para o volume total da solução. Inserir a agulha no filtro e perfurar o frasco-ampola do produto reconstituído. Injetar o ar pré-carregado da seringa, através do filtro, para seguidamente inverter a posição do frasco-ampola e aspirar o conteúdo na seringa.
9. Retirar o encaixe filtro-agulha e injetar o produto via intravenosa utilizando o equipo de infusão fornecido, a uma velocidade de 3 ml/min.

Para a reconstituição e administração do Fator IX Grifols®, nas apresentações de 250 UI/5 ml, 500 UI/10 ml e 1000 UI/20 ml, cujo dissolvente se apresenta em seringa pré-carregada, a preparação da solução é a seguinte:

1. Aquecer o frasco-ampola e a seringa de dissolvente sem ultrapassar os 37 °C.
2. Acoplar o êmbolo à seringa de dissolvente.
3. Remover o lacre do filtro da embalagem. Remover o protetor da ponta da seringa do dissolvente e acoplá-la ao filtro.
4. Remover o lacre do adaptador do frasco-ampola e acoplá-lo ao conjunto seringa/filtro.
5. Remover o lacre do frasco-ampola, desinfetando a tampa com uma toalha com álcool.
6. Introduzir o perfurador do adaptador no frasco.
7. Transferir todo o dissolvente da seringa para o frasco-ampola.
8. Girar suavemente o frasco-ampola procurando não produzir espuma até a total dissolução. Não agitar.

9. Separar o conjunto filtro/seringa do restante momentaneamente a fim de remover o vácuo.
10. Inverter o frasco-ampola e aspirar o conteúdo para a seringa.
11. Separar a seringa do restante e injetar o produto via intravenosa utilizando o equipo de infusão fornecido, a uma velocidade de 3 ml/min.

Esquema de reconstituição para o dissolvente em seringas



Todo produto não utilizado e o material de descarte devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

Geralmente a solução é clara ou ligeiramente opalescente. Não utilizar soluções que apresentem turbidez ou sedimentos.

Uma vez reconstituída, a solução deve ser descartada caso sejam observadas partículas em seu interior ou algum tipo de descoloração.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Excepcionalmente, foram observadas reações alérgicas ou de hipersensibilidade (angioedema, sensação de ardor e picada no lugar de infusão, calafrios, enrijecimento, erupções cutâneas que podem chegar a urticária generalizada, cefaleia, hipotensão, sonolência, náuseas, inquietude, taquicardia, opressão torácica, formigamento, vômitos, dificuldade para respirar) em pacientes tratados com produtos que contêm fator IX. Em certos casos, estas reações progrediram até anafilaxia grave, sendo descritos associação temporal com o desenvolvimento de inibidores de fator IX.

A experiência de Fator IX Grifols® no tratamento de pacientes previamente não tratados é limitada.

Foram descritos casos de aparição de síndrome nefrótica após tentar a indução de imunotolerância em hemofílicos B com inibidores contra o fator IX e história de reações alérgicas.

Em raras ocasiões foram observados febre.

Alguns pacientes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes contra o fator IX (inibidores), o que ocasiona uma resposta clínica insuficiente ao tratamento. Em tais casos, recomenda-se contatar com um centro especializado em hemofilia.

Existe um risco potencial de episódios tromboembólicos depois da administração de concentrados de fator IX, sendo maior o risco em preparados de baixa pureza. O uso de concentrados de fator IX de baixa pureza foi associado com casos de infarto de miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e tromboembolismo pulmonar. O uso de concentrados de fator IX de alta pureza raramente foi associado com estas reações adversas.

Não existem dados robustos sobre a frequência dos efeitos indesejáveis dos ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em “www.anvisa.com.br”, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram comunicados casos de superdosagem com fator IX de coagulação humana.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 709 2444, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

PARTE III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3641.0009.001-0 – 250 UI

Registro: 1.3641.0009.002-9 – 500 UI

Registro: 1.3641.0009.003-7 – 1000 UI

Registro: 1.3641.0009.004-5 – 1500 UI

Responsável técnico: Luiz C. de Almeida CRF/PR: 12968

Produzido por:

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasch, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona – ESPANHA

Importado e Registrado por:

Grifols Brasil, Ltda.

Rua Visconde de Nacar, nº 1160,

Centro, CEP: 80.410-201,

Curitiba, PR. Brasil,

11º andar, unidade 1102

CNPJ: 02513899/0001-71

SAC: 0800 709 24 44

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Uso profissional

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/03/2024



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/03/2015	0218791154	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	250 UI, 500 UI 1000 UI e 1500 UI
14/08/2017	1707033173	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização do material de acondicionamento devido a mudança de endereço da Grifols Brasil Ltda	VP/VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI e 1500 UI
31/10/2017	2161048177	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão da bula específica para concurso com o novo endereço da Grifols Brasil Ltda.	VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI e 1500 UI
11/10/2019	2447069194	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	23/07/2019	0811114196	10408 – PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação do Prazo de Validade para o Produto Terminado.	16/09/2019	Atualização da bula devido a alteração do prazo de validade do produto de 2 para 3 anos.	VP/VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI e 1500 UI
21/03/2024	0354470248	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	20/03/2024	0354271248	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022	20/03/2024	Harmonização de textos em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 768 de 12 de dezembro de 2022.	VP/VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI e 1500 UI
23/10/2024	1458768244	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do formato da bula do profissional de saúde em adequação a ao § 3 do art. 5º da RDC Nº 47/2009.	VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI e 1500 UI
11/02/2025		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Correção da data de aprovação da VP e VPS.	VP/VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI e 1500 UI