

BETAFACT® (fator IX)

LFB– Hemoderivados e Biotecnologia Ltda

Pó liofilizado e solução diluente

50 UI/ml

5 ml, 10 ml, 20 ml

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

BETAFACT®

fator IX de coagulação 50 UI/ml

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

VIA DE ADMINISTRAÇÃO – INTRAVENOSA

APRESENTAÇÕES:

Pó liofilizado e solução diluente 50 UI/ml (5 ml, 10 ml e 20 ml)

- 1 frasco de Pó liofilizado de BETAFACT 250 UI + 1 ampola de 5 ml de diluente
- 1 frasco de Pó liofilizado de BETAFACT 500 UI + 1 ampola de 10 ml de diluente
- 1 frasco de Pó liofilizado de BETAFACT 1000 UI + 1 ampola de 20 ml de diluente

COMPOSIÇÃO:

Composição	Quantidade			Função
	250 UI	500 UI	1.000 UI	
Pó Liofilizado Fator IX de coagulação				Princípio Ativo
Heparina (UI)	25	50	100	Estabilizante
Cloreto de Sódio (mg)	30	60	120	Estabilizante
Lisina (mg)	22,5	45	90	Estabilizante
Arginina (mg)	22,5	45	90	Estabilizante
Citrato de sódio (mg)	4,5	9	18	Estabilizante
Solução para reconstituição Água para injeção (ml)	5	10	20	Solvente

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O uso de BETAFACT é indicado no tratamento e prevenção de hemorragias e em casos cirúrgicos em que haja a deficiência de fator IX (hemofilia B).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de BETAFAC[®] foi avaliada durante o tratamento de episódios hemorrágicos maiores e menores e durante cirurgias.

Foram avaliados 41 pacientes hemofílicos, sendo que 30 apresentavam FIX < 2% e 7 eram pacientes sem tratamento anterior.

Os resultados mostraram:

- 599 episódios de sangramento menor foram relatados em 31 pacientes com dose média de 37 UI/kg. A eficácia foi considerada boa ou excelente em 94% dos casos; 84% receberam somente 1 injeção

- mais de 600 infusões foram administradas como profilaxia; em tratamentos profiláticos em 3 crianças e no pós –cirúrgico em 2 adultos (dose média 30 UI/kg). Oito sangramentos foram reportados nas 3 crianças 3 a 9 dias após a infusão.

- prevenção foi feita como uma infusão única (dose média: 36 UI/kg) em 55 ocasiões em 13 pacientes antes do trabalho ou esporte; nenhum sangramento foi reportado após essas infusões.

- 20 hemorragias severas (9 hematomas e 1 hematúria) foi reportada em 9 pacientes (dose média 70 UI/kg/dia). A eficácia foi boa ou excelente em 8 casos (excelente=5, boa=3) e moderada em 2 casos.

Foram avaliados 15 pacientes submetidos a um total de 16 procedimentos cirúrgicos, dentre eles 8 considerados como tendo um risco maior de sangramento (cirurgia ortopédica + toraxioplastia) e 8 com riscos menores. A primeira infusão foi feita com dose entre 34 e 97 UI/kg e após a mesma com infusão contínua ou injeções intermitentes. A avaliação da eficácia foi feita pelo cirurgião (avaliação da hemostasia durante a cirurgia) e pelo médico (ao final da hospitalização). Ambos relataram que a eficácia foi considerada excelente em 15 procedimentos e boa em uma delas.

Os resultados obtidos estão de acordo com os relatados na literatura.

1. Goudemand J, Marey A, Caron C, et al. *Transf. Med.*, 1993; 3:229-305
2. Lee CA, Colvin BT, Jones P, Dolan G. *Haemophilia*, 1995; 1 (supplement 3): 28-31
3. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. *Thromb. Haemost.*, 1994; 71:373-40
4. Warrior I, Kasper CK, White GC, et al. *Am. J. Hematol.*, 1995; 49:92-4
5. White GC, Shapiro AD, Ragni M, et al. *Semin. Hematol.*, 1998; 35 (supplement 2): 33-8

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação:

BETAFAC[®] (fator IX de coagulação) é uma glicoproteína cujo peso molecular é de cerca de 68.000 Daltons. Trata-se de um fator de coagulação dependente da vitamina K que é uma vitamina sintetizada no fígado.

O fator IX é ativado pelo fator XIa na via endógena da coagulação e pelo complexo fator VII/fator tissular na via exógena. O fator IX ativado, associado ao fator VIII ativado, ativa o fator X. Essa cadeia de reações resulta finalmente na conversão da protrombina em trombina que, em seguida, converte fibrinogênio em fibrina, possibilitando a formação de um coágulo.

A hemofilia B é um transtorno hereditário da coagulação sanguínea ligado ao sexo. Esta ocorre devido à diminuição dos níveis plasmáticos de fator IX, resultando em hemorragias graves nas articulações, músculos ou órgãos internos, de forma espontânea ou como consequência de um acidente ou trauma cirúrgico. Através de uma terapia de reposição, é possível aumentar os níveis de fator IX no plasma e, portanto, corrigir temporariamente a deficiência deste fator, assim como a tendência às hemorragias.

O produto inicia seu efeito 15 a 30 minutos após a sua administração. **Propriedades farmacocinéticas:**

a) **absorção:** a rota de administração via intravenosa, mostrou que a mesma é distribuída no espaço vascular.

b) **distribuição:** o pico plasmático do fator IX é observado 30 a 60 minutos após o fim da administração.

c) **biotransformação:** A meia-vida plasmática obtida é de: $33,3 \pm 3,8$ h

d) **recuperação:** a recuperação obtida é de: $1,08 \pm 0,21$ UI/dl por UI/kg e o tempo de permanência é de: $44,2 \pm 4,9$ horas

4. CONTRA-INDICAÇÕES

- Alergia a um dos constituintes da preparação. Atenção para hipersensibilidade a heparina ou seus derivados, incluindo heparina de baixo peso molecular.
- Histórico de trombocitopenia induzido por heparina tipo II grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações alérgicas são possíveis de ocorrer com a administração de BETAFAC. O produto contém traços de proteínas humanas além de fator IX. Se sintomas de hipersensibilidade ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e o médico deve ser informado.

Os pacientes devem ser informados dos primeiros sinais de reações alérgicas: urticária (generalizada ou não), opressão torácica, sibilo, hipotensão e anafilaxia.

Devem ser adotadas medidas terapêuticas habitualmente aplicadas em casos de choque.

Após tratamentos repetidos com fator IX, os pacientes devem ser monitorados para detectar o desenvolvimento de inibidores (anticorpos neutralizantes) que devem ser quantificados em unidades Bethesda (UB) através de testes biológicos apropriados.

Existem relatos na literatura mostrando a correlação entre a ocorrência de inibidores do fator IX e as reações alérgicas. Portanto, pacientes que apresentam reações alérgicas devem ser testados para a presença de inibidores.

Observa-se que pacientes com esses inibidores podem ter um risco maior de anafilaxia.

Em virtude dos riscos de reações alérgicas devido à administração de produtos concentrados de fator IX, a administração inicial deve ser realizada sobre observação médica, possibilitando cuidados apropriados para reações alérgicas.

Em virtude dos riscos potenciais de complicações tromboembólicas, é necessária uma vigilância clínica para os primeiros sinais de trombose e coagulopatia de consumo (coagulação intravascular disseminada). Esta deve ser iniciada com testes biológicos apropriados quando o medicamento for administrado em pacientes com doenças hepáticas, pacientes recentemente operados, recém-nascidos, ou com risco de trombose ou coagulação intravascular disseminada. Em cada uma destas situações a relação risco benefício do uso de BETAFACCT deve ser avaliada.

BETAFACCT contém sódio. Este medicamento contém cerca de 2,6 mg de sódio por ml de produto (13 mg por frasco de 5 ml; 26 mg por frasco de 10 ml; 52 mg por frasco de 20 ml). Deve-se levar em conta esses dados se um regime sem sal ou pobre em sal estiver sendo administrado ao paciente.

BETAFACCT contém heparina, portanto pode causar reações alérgicas, trombocitopenia imune tipo 2 grave e desordens coagulatórias.

Resultados clínicos coletados em pacientes previamente não tratados e crianças abaixo de 6 anos são limitados porém consistentes com os resultados de pacientes mais velhos. As advertências e precauções se aplicam para ambos adultos e crianças.

Tratando-se de medicamentos preparados a partir de sangue ou de plasma humano, o risco de transmissão de agentes infecciosos não pode ser definitivamente excluído. Isto se aplica igualmente a agentes patogênicos cuja natureza ainda não foi estudada. Entretanto, esse risco é limitado através do controle rigoroso realizado durante a seleção de doadores através de entrevista médica e triagem sorológica para os principais vírus patogênicos, e com procedimentos de inativação/eliminação viral, cuja eficácia foi comprovada com vírus-modelo envelopados, principalmente o HIV, HCV e o HBV.

A eficácia da eliminação e/ou inativação viral mostra-se limitada em relação a certos vírus não encapsulados particularmente resistentes, como o HAV e parvovírus B19.

Parvovírus B19 é especialmente sério para mulheres grávidas (infecção fetal) e para indivíduos imunodeficientes ou eritropoiese aumentada (anemia hemolítica).

Recomenda-se que pacientes tratados com BETAFACCT sejam corretamente vacinados contra hepatite A e hepatite B.

É recomendado que cada vez que BETAFACCT for administrado a um paciente, o nome e número do lote sejam registrados para que haja rastreabilidade do medicamento administrado a cada paciente.

Dirigindo e operando máquinas:

BETAFACT não tem influencia sobre a habilidade de operar máquinas e dirigir.

Gravidez:

Não foram realizados estudos de reprodução com fator IX em animais. Também não existem estudos sobre uso de fator IX na gravidez, uma vez que a ocorrência de hemofilia B em mulheres é rara. Portanto, fator IX só deve ser usado durante a gravidez e lactação se for realmente indicado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até hoje não foi observada nenhuma interação desta preparação de fator IX com outros medicamentos. Entretanto, não é aconselhável associá-lo a outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Na sua embalagem original, BETAFACT deve ser conservado sob refrigeração 2-8° C. Não congelar. Proteger da Luz.

Prazo de validade

Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, BETAFACT apresenta o prazo de validade de 30 meses. Nenhum medicamento deve ser utilizado após o término do seu prazo de validade, pois pode ser ineficaz e prejudicial à saúde.

Após reconstituição, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósitos.

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.

Após preparo, o produto deve ser utilizado 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

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de hemofilia.

O número de unidade de fator IX administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), de acordo com o padrão atual da Organização Mundial de Saúde (WHO) para produtos de fator IX.

A atividade do fator IX no plasma é expressa tanto em porcentagem (relativo ao plasma humano normal) quanto em Unidades Internacionais (referente ao padrão internacional para fator IX no plasma).

Posologia:

A posologia e a duração do tratamento de substituição dependem da gravidade da insuficiência da função hemostática, da localização e da intensidade da hemorragia, bem como das condições clínicas do paciente.

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade do BETAFAC[®] equivale à quantidade de fator IX presente em um mililitro de plasma humano normal.

O cálculo da dose necessária desta preparação baseia-se na observação empírica segundo a qual 1 UI de fator IX por Kg de peso corpóreo provoca um aumento de 1,08 % (em % do normal) na atividade plasmática de fator IX.

Determina-se a dose necessária por meio da seguinte fórmula:

Dose inicial:

Quantidades de unidades (UI) necessárias = peso corpóreo (Kg) x aumento de fator IX desejado (%) (UI/dl) x 0,93.

Importante:

A quantidade e a frequência com que a preparação é administrada devem sempre ter como objetivo a eficácia clínica em cada caso individual.

No caso dos seguintes acidentes hemorrágicos, a atividade do fator IX não deve ser inferior a taxa de atividade plasmática determinada (em porcentagem do normal) durante o período correspondente.

A tabela a seguir pode ser usada para guiar a posologia em episódios de hemorragias e em cirurgias:

Intensidade da hemorragia / Tipo de intervenção cirúrgica	Taxa plasmática ideal de fator IX, (%) (UI/dl)	Frequência das injeções (horas) / duração do tratamento (dias)
Hemorragias: Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou da cavidade bucal	20% – 40%	Repetir a cada 24 horas, por pelo menos 1 dia, até que o episódio de sangramento indicado por dor desapareça

		ou até a cicatrização.
Hemartrose extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30% – 60%	Repetir a cada 24 horas, por 1 a 4 dias, ou até o desaparecimento da dor ou da hemorragia.
Hemorragia com risco de vida:	60% – 100%	Repetir a cada 24 horas até o desaparecimento do risco hemorrágico.
Cirurgia: Menor (como extração dentária)	30% – 60%	Repetir a cada 24 horas, até a cicatrização.
Maior	80% – 100% (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção a cada 8 a 24 horas, até a cicatrização e continuar com o tratamento por pelo menos 7 dias para manter a atividade de fator IX entre 30% a 60% (UI/dl).

Em certas circunstâncias, doses de BETAFAC T maiores que as calculadas podem ser necessárias, em particular na primeira injeção.

Profilaxia:

Na profilaxia por tempo prolongado, como na hemofilia B severa, recomendam-se doses de 20 a 40 UI de BETAFAC T por Kg de peso corporal, a serem administradas durante 3 a 4 dias. Em certos casos, como nos indivíduos jovens, pode ser necessário aumentar a posologia ou diminuir o intervalo entre as injeções.

Durante o curso de um tratamento recomenda-se o controle das taxas de fator IX a fim de guiar a posologia e a frequência das infusões. No caso de intervenções cirúrgicas maiores, é indispensável o monitoramento preciso da terapia de substituição para análise da coagulação (atividade do fator IX). Os pacientes podem variar entre si em relação as respostas ao fator IX, apresentando diferentes tempo de meia vida e recuperação.

Caso de paciente apresentando inibidor:

O aparecimento de um inibidor do fator IX deverá ser acompanhado. Se não ocorrer resposta clínica após vários tratamentos com o FATOR IX ou se a atividade plasmática de fator IX não atingir o nível previsto, é indispensável que se investigue a presença de inibidor do fator IX. Se o inibidor está presente em uma concentração inferior a 10 unidades Bethesda (UB)/ ml, a administração de fator IX é capaz de neutralizar o inibidor.

Nos casos de pacientes que apresentam um inibidor de título elevado, superior a 10 UB ou uma resposta anamnésica importante, deve-se avaliar o uso de um concentrado de complexo protrombínico (ativado) ou de fator VII ativado. O tratamento deverá ser conduzido sob o acompanhamento de um especialista em hemofilia.

Modo de administração:

BETAFACT apresenta-se sob a forma de um pó a ser reconstituído extemporaneamente com água para preparações injetáveis.

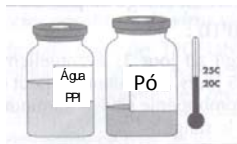
É recomendado que o fator IX não seja administrado a uma taxa superior a 4 ml/minuto.

Reconstituição:

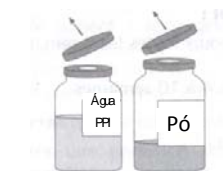
Usar as normas em vigor para procedimentos assépticos.

Nunca utilizar os frascos imediatamente após a retirada da geladeira.

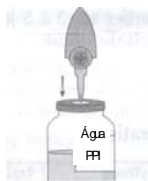
Aguardar que atinjam a temperatura ambiente antes de usar.



- Deixar os dois frascos (pó e solvente) atingirem a temperatura ambiente.



- Retirar a cápsula protetora do frasco de solvente (água para preparações injetáveis) e do frasco de pó.
- Desinfetar a superfície de cada tampa.

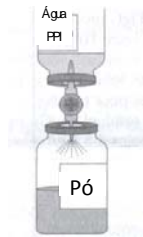


- Retirar a tampa protetora translúcida do sistema de transferência e inserir completamente a ponta exposta do bisel no centro da tampa do frasco do solvente enquanto realiza simultaneamente um movimento de rotação.

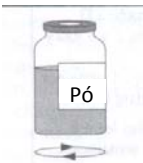


- Retirar a segunda tampa protetora da outra extremidade do sistema de transferência.

- Manter os dois frascos na posição horizontal (orifício de ventilação voltado para o alto) e afundar rapidamente a extremidade livre da ponta exposta do bisel no centro da tampa do frasco de pó. Assegurar-se de que a mesma esteja sempre imersa no solvente para evitar uma liberação precoce do vácuo.



- Colocar imediatamente o conjunto na posição vertical, frasco de solvente exatamente sobre o frasco de pó, de maneira a permitir a transferência do solvente para o pó.
- Durante a transferência, direcionar o jato de solvente sobre toda a do pó. Assegurar-se de que a totalidade de solvente seja transferida.
- No final da transferência, o vácuo é automaticamente liberado (ar estéril).



- Remover o frasco vazio (solvente) juntamente com o sistema de transferência.
- Agitar vagarosamente por um movimento leve de rotação para evitar a formação de espuma, até a dissolução completa do pó.

A solubilização geralmente é instantânea e deve ser total em menos de 10 minutos.

A solução é incolor ou ligeiramente opalescente. Não se deve utilizar a solução se o seu aspecto for turvo ou se contiver depósito.

Administração:

BETAFACT deve ser aplicado por via intravenosa por profissional habilitado e sob supervisão médica.

Após abertura do frasco, o produto deve ser utilizado imediatamente.

A solução deve ser administrada imediatamente após a reconstituição.

Adaptar a seringa a uma agulha intravenosa, retirar todo ar da seringa e puncionar o acesso venoso após desinfecção da pele.

Injetar lentamente por via intravenosa, em dose única, imediatamente após a reconstituição. Não ultrapassar a velocidade de 4 ml / minuto.

Toda a solução não utilizada deve ser eliminada utilizando-se métodos apropriados.

Se a dose de BETAFAC não foi administrada

Não administrar uma dose dupla para compensar a dose que não foi administrada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): Edema alérgico, cefaleia, náusea, prurido, mal-estar, dor no peito, reações no local da injeção reações associadas à injeção.

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, ardor no local da perfusão, arrepios, rubor, urticária generalizada ou não, cefaleias, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, opressão torácica, formigamento, vômitos, sibilo) podem ocorrer raramente. Estas podem, em alguns casos, evoluir para reações anafiláticas graves (incluindo choque). Tais reações geralmente ocorrem simultaneamente ao desenvolvimento de inibidores. Síndrome nefrótica foi observada após tentativa de indução de tolerância imune em pacientes hemofílicos B, com inibidores do fator IX e histórico de reações alérgicas.

O desenvolvimento de inibidores ocasiona resposta clínica insuficiente. Nesses casos, recomenda-se que centros especializados em hemofilia sejam contatados.

Existe o risco potencial de episódios de tromboembolismo ligados à administração de fator IX. Os maiores riscos estão associados às preparações com baixo grau de pureza, podendo ocasionar infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolismo pulmonar. Porém, o uso de preparações com alto grau de pureza como é o caso do BETAFAC, está raramente associado a esses efeitos adversos.

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

10. SUPERDOSE

Não se tem conhecimento de efeitos adversos decorrentes de uma superdosagem acidental de BETAFAC, pois nenhum caso de superdose foi relatado.

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

DIZERES LEGAIS

BETAFAC® 250 UI Registro MS nº 16307.0001/001-2

BETAFACT® 500 UI Registro MS n° 16307.0001/002-0

BETAFACT® 1.000 UI Registro MS n° 16307.0001/003-9

Responsável Técnico: Aline Voijtita Balthazar CRF-RJ n°15497

Importado por: LFB – Hemoderivados e Biotecnologia Ltda

Av. das Américas, 500 Bloco 11 sala 101 - Barra da Tijuca

Rio de Janeiro – RJ CEP: 22640-100

CNPJ: 07.207.572/0001-95

Fabricado e Embalado (embalagem primária) por: LFB BIOMEDICAMENTS
59-61, rue de Trévisé - 59000
LILLE – França

Embalado (embalagem secundária) por: DELPHARM LILLE SAS
Zone Industrielle de Roubaix Est Rue de Toufflers -
59390
Lys Lez Lannoy – França

SERVIÇO ATENDIMENTO CLIENTE: 0800 039 1779

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/07/2015



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. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10463 - PRODUTO BIOLÓGICO -Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações Características farmacológicas Contraindicações Advertências e precauções Interações medicamentosas Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar Reações adversas Superdose Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado e solução diluente 5 ml, 10 ml, 20 ml