

Anexo A
Folha de rosto para a bula

FATOR IX GRIFOLS

Grifols Brasil Ltda.
Pó liofilizado e dissolvente para solução injetável
250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI

BULA PARA O PACIENTE

GRIFOLS BRASIL LTDA
Fator IX Grifols® 50 UI/ml

Fator IX de coagulação humano

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 PEDIÁTRICO E ADULTO

Pó e dissolvente para solução injetável

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A administração do Fator IX® Grifols através de uma terapia de reposição aumenta o nível plasmático de fator IX e, portanto, corrige temporariamente a deficiência deste fator, controlando e prevenindo as hemorragias em portadores de hemofilia B.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

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.

Igualmente a qualquer produto protéico 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 a urticária generalizada, opressão torácica, dificuldade para respirar, hipotensão e anafilaxia.

Caso sejam produzidas reações deste tipo, recomenda-se interromper a administração do preparado e contatar 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.

Interações medicamentosas:

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

Incompatibilidades

Fator IX Grifols[®] não deve ser misturado com outros medicamentos.

Somente deve ser utilizado o equipamento 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.

Não use medicamento sem consultar o seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde. Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após seu término.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico se você estiver amamentando.

Fator IX Grifols® 50 UI/ml restrito a hospitais.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE 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.

Conservar entre 2 °C e 8 °C (em refrigerador).

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.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance e da visão das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 descapacidade 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.

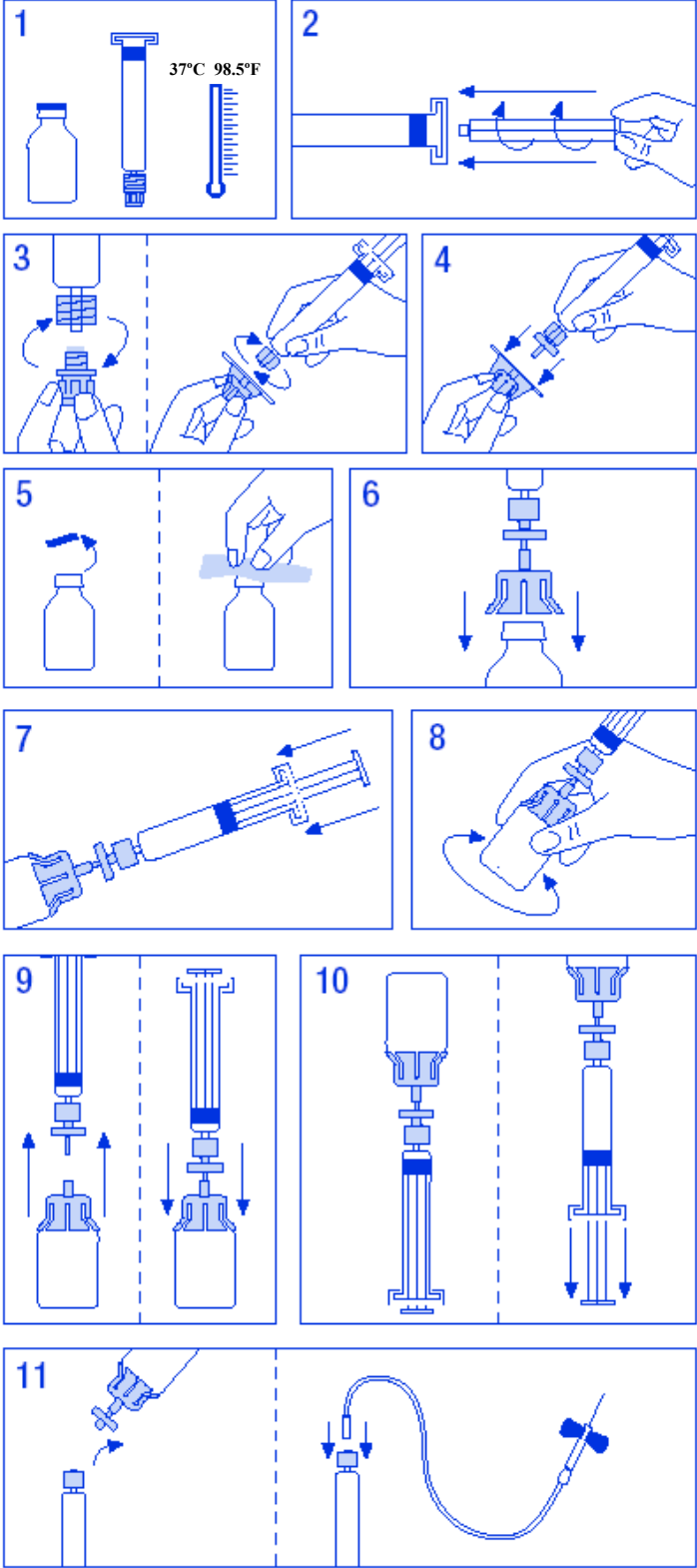
Para a reconstituição e administração do Fator IX Grifols®, apresentação de 1500 UI/30 ml, cujo dissolvente se apresenta em frasco-ampola, a preparação da solução é a seguinte:

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 uma agulha estéril ou 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



Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Consulte imediatamente seu médico ou farmacêutico e siga suas instruções.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

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, cefaléia, 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.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato com através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC) através do 0800 709 2444.

Fator IX Grifols® é usada unicamente por via intravenosa. No caso de aparecerem reações alérgicas, a infusão deverá ser imediatamente interrompida.

9.O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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

Fator IX Grifols® é de uso restrito a hospitais.

DIZERES LEGAIS

Nº. Reg. MS: 1.3641.0009.001-0 – 250 UI

Nº. Reg. MS: 1.3641.0009.002-9 – 500 UI

Nº. Reg. MS: 1.3641.0009.003-7 – 1000 UI

Nº. Reg. MS: 1.3641.0009.004-5 – 1500 UI

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

Fabricado por:

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona – ESPANHA

Distribuído por:

Grifols Brasil, Ltda.

Rua Umuarama, 263 - Vila Pernetá

83325-000 - Pinhais - PR Cond. Portal da Serra

CGC: 02513899/0001-71

SAC: 0800 709 24 44

Uso profissional

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/09/2019.



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	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14/08/2017	1707033173	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização do material de acondicionamento devido a mudança de endereço da Grifols Brasil Ltda	VP/VPS	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI
31/10/2017	2161048177	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão da bula específica para concurso com o novo endereço da Grifols Brasil Ltda.	VPS	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI
-	-	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, 1500 UI