

FOLLETO PROFESIONAL IMMUNINE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 600 UI CON SOLVENTE

REF: MT306626/11

REG. ISP N° B-797/10

IMMUNINE**Polvo liofilizado para solución inyectable CON SOLVENTE**Concentrado de Factor IX purificado, con inactivación viral
COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

IMMUNINE	600 UI
Ingrediente activo: factor IX de coagulación de sangre potencia actividad específica	600 UI ¹ 100 ± 50 UI/mg de proteína
Otros ingredientes: Citrato trisódico·2H ₂ O Cloruro de sodio	20 mg 40 mg
Agua esterilizada para inyecciones	5 ml

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

26 JUN 2012

N° Ref.: MT306626/11

N° Registro: B-797/10

Firma Profesional:

¹ La potencia del F IX se determinó usando una prueba de coagulación *in vitro* de una etapa, calibrada frente a las normas internacionales para concentrados de F IX de la Organización Mundial de la Salud (OMS).**FORMA FARMACÉUTICA**

El producto se presenta como un polvo liofilizado acompañado de un volumen apropiado de disolvente para solución para inyección. La solución reconstituida está destinada a la administración intravenosa.

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICOAgentes antihemorrágicos: factor IX de coagulación de sangre
Código de ATC: B02BD04**PROPIEDADES FARMACODINAMICAS**

Factor IX es una glicoproteína de cadena simple con una masa molecular de cerca de 68,000 Dalton. Es un factor de coagulación dependiente de vitamina K y es sintetizado en el hígado. El Factor IX es activado por el factor XIa en la vía intrínseca de la coagulación y por el complejo factor VII factor tisular en la vía extrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa al factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La Trombina entonces convierte el fibrinógeno en fibrina y el coágulo es formado. Hemofilia B es un trastorno hereditario de coagulación de la sangre vinculado al sexo, debido a niveles disminuidos de factor IX y resulta en sangrado profuso en articulaciones, músculos u órganos internos, sea espontáneamente o como un resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Por terapia de reemplazo los niveles plasmáticos del factor IX se incrementan, en consecuencia se hace posible una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias de sangrado.

PROPIEDADES FARMACOCINETICASLa recuperación *in-vivo* del factor IX es 0.92 ± 0.6 UI/kg por UI/kg administrado (aproximadamente 40%), y la vida media biológica es aproximadamente 17 horas. Luego de la administración IV, se alcanza la concentración pico después 10 a 30 minutos.

Un estudio farmacocinético con 26 paciente produjo los siguientes resultados:

Parámetro	Número	Valor medio	DE	95%CI
Depuración (ml/h/kg)	26	8.89	2.91	7.72 - 10.06
Tiempo residual medio (h)	26	23.86	5.09	1.85 - 25.88

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO PROFESIONAL IMMUNINE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 600 UI CON SOLVENTE

REF: MT306626/11

REG. ISP N° B-797/10

DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA

IMMUNINE es un concentrado de factor IX altamente purificado que contiene sólo trazas de los factores II, VII y X. La administración de una dosis única de IMMUNINE a animales de laboratorio no mostró signos de potencial toxicológico o trombogénico.

No tiene sentido realizar estudios no clínicos con la administración de dosis repetidas, debido al carácter heterólogo de las proteínas humanas en animales de laboratorio. Debido a que el factor IX es una proteína de origen humano, la cual bajo condiciones fisiológicas circula en el plasma, no deben ser esperados efectos tóxicos sobre la reproducción ni efectos mutagénicos y carcinogénicos.

FABRICANTE

Baxter AG, Viena, Austria

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento y profilaxis de episodios hemorrágicos causados por deficiencia congénita o adquirida de factor IX (hemofilia B, hemofilia B con inhibidor de factor IX), ~~deficiencia adquirida del factor IX debida a la aparición espontánea de inhibidor de factor IX).~~

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Coagulación intravascular diseminada (CID) y/o hiperfibrinólisis.

Una vez que se han detenido estas afecciones mediante el tratamiento adecuado, IMMUNINE solamente debe administrarse para el tratamiento de la hemorragia potencialmente mortal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO ESPECIALES

Como es el caso con cualquier producto proteico administrado por vía intravenosa, es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad.

El producto contiene trazas de proteínas humanas diferentes al factor IX. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de ronchas, urticaria generalizada, tirantez del pecho, jadeos, hipotensión y anafilaxis. Si estos síntomas ocurren, debe advertirse a los pacientes que suspendan el uso del producto inmediatamente y se pongan en contacto con su médico.

En caso de shock, deben observarse las normas médicas actuales para el tratamiento del shock.

En pacientes con riesgo de trombosis (por ejemplo, los que presentan una historia de enfermedad hepática, trombofilia, estados de hipercoagulación, angina de pecho, enfermedad coronaria o infarto agudo del miocardio o en neonatos prematuros) la concentración de factor IX no debe elevarse más allá del 60% del valor normal. Además, estos pacientes, así como los que reciban dosis elevadas de concentrado de factor IX de coagulación de sangre humana debido a cirugía importante, deben ser vigilados por signos de CID y/o trombosis en progreso. En pacientes con sospecha de CID, el tratamiento de reemplazo debe suspenderse inmediatamente.

Cuando se administran productos medicinales elaborados a partir de sangre o plasma humano, no puede excluirse totalmente la posibilidad de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto se aplica también a los patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de los agentes infecciosos se reduce por:

- la selección de donantes usando una entrevista médica y el examen de las donaciones individuales y las colecciones del plasma buscando la presencia de HBSAg y anticuerpos al VIH y al VHC.
- pruebas de colecciones de plasma buscando material genómico del VHC, VHB y VIH-1 y 2.
- procedimientos de inactivación/extracción incluidos en el proceso de producción, que han sido validados usando virus modelos. Estos procedimientos se consideran eficaces para el VIH, VHC, VHA y VHB.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO PROFESIONAL IMMUNINE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 600 UI CON SOLVENTE****REF: MT306626/11****REG. ISP N° B-797/10**

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben concentrados de factor IX derivados del plasma.

Los procedimientos de inactivación/extracción viral pueden ser de valor limitado contra virus no revestidos, por ejemplo el parvovirus B19.

La infección causada por el parvovirus B19 puede ser grave en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento de la producción de eritrocitos (por ejemplo, en la anemia hemolítica). Como la cantidad de sodio en la dosis diaria máxima puede exceder 200 mg, puede resultar nocivo para las personas que siguen una dieta de poco sodio.

Después del tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación de origen humano, los pacientes deben ser vigilados por la aparición de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en unidades Bethesda (UB) usando las pruebas biológicas apropiadas.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

No se conocen interacciones de los productos de factor IX de la coagulación humana con otros productos medicinales.

Como es el caso de cualquier concentrado de factor de coagulación sanguínea, IMMUNINE no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de la administración, ya que tal mezcla podría afectar la eficacia e inocuidad del producto.

Pediatría: La seguridad de este producto no ha sido demostrada en menores de 6 años.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No se han realizado estudios de la reproducción en animales con el factor IX. De acuerdo con la ocurrencia rara de hemofilia B en las mujeres, no se cuenta con experiencia en el uso del factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por consiguiente, el factor IX debe ser usado durante el embarazo y la lactancia solamente si está claramente indicado.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR AUTOMÓVILES Y USAR MAQUINARIAS

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y usar maquinarias.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La posología y duración del tratamiento de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia de factor IX, del sitio y la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX que se administre se expresa en unidades internacionales (UI) que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en el plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para concentrados de factor IX).

Una unidad internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX en 1 ml de plasma humano normal.

El cálculo de la posología necesaria de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que una unidad internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX plasmático en un 0,8% de la actividad normal.

La posología necesaria se determina usando la fórmula siguiente:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) x 1,2

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO PROFESIONAL IMMUNINE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 600 UI CON SOLVENTE**REF: MT306626/11****REG. ISP N° B-797/10**

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en el caso individual. Los productos de factor IX raras veces necesitan ser administrados más de una vez al día.

En el caso de los siguientes acontecimientos hemorrágicos, la actividad de factor IX no debe ser inferior al nivel de actividad del plasma dado, en el período correspondiente.

El cuadro siguiente puede usarse como guía para determinar la dosis en los episodios hemorrágicos y la cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Concentración necesaria de factor IX (% del valor normal)	Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis, hemorragia muscular o oral precoces	20 – 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se ha resuelto, según lo indique el dolor, o hasta que se logre cicatrización.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 – 60	Infusión repetida cada 24 horas por 3 a 4 días o más, hasta que el dolor y la incapacidad aguda se resuelvan.
Hemorragias potencialmente mortales, como cirugía de la cabeza, hemorragia de la garganta, hemorragia abdominal grave	60 – 100	Infusión repetida cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza haya desaparecido.
Cirugía		
Menor con inclusión de extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos por un día, hasta que se logre cicatrización.
Mayor	80 a 100 (pre y posquirúrgica)	Infusión repetida cada 8 a 24 horas hasta observar una cicatrización adecuada de la herida, después de lo cual, el tratamiento debe mantenerse al menos otros 7 días para mantener una actividad de F IX del 30 al 60%.

Bajo ciertas circunstancias pueden ser necesarias cantidades mayores que las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el curso de tratamiento, se aconseja determinar en forma apropiada las concentraciones de factor IX para tener una guía de la dosis que se va a administrar y de la frecuencia de las infusiones repetidas. En el caso de intervenciones quirúrgicas importantes, en particular, es indispensable una vigilancia precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad de factor IX plasmático). Los pacientes individuales

**FOLLETO PROFESIONAL IMMUNINE POLVO-LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 600 UI CON SOLVENTE****REF: MT306626/11****REG. ISP N° B-797/10**

pueden variar en cuanto a su respuesta al factor IX, logrando diferentes grados de recuperación *in vivo* y demostrando vidas medias diferentes.

Para la profilaxis de la hemorragia a largo plazo en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son de 20 a 40 UI/kg de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos más cortos entre las dosis o dosis mayores.

Se cuenta con datos insuficientes para recomendar el uso de IMMUNINE en niños menores de 6 años de edad. Los pacientes deben ser vigilados por aparición de inhibidores del factor IX. Si no se logran las concentraciones plasmáticas de actividad del factor IX previstas, o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, debe hacerse una prueba para determinar si está presente un inhibidor de factor IX. En pacientes con concentraciones elevadas de inhibidor, el tratamiento con factor IX puede no ser eficaz, debiendo considerarse otras opciones terapéuticas. El manejo de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Ver también "Advertencias y precauciones de uso especiales".

Si el inhibidor está presente a concentraciones menores que 10 unidades Bethesda (UB) por ml, la administración de factor IX de coagulación humano adicional puede neutralizar el inhibidor. En pacientes con títulos de inhibidor superiores a las 10 UB o con una respuesta anamnésica elevada, debe considerarse el uso de concentrado de complejo de protrombina (activada) (CCP o CCPa) o de preparaciones de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estas terapias deben ser dirigidas por médicos con experiencia en la atención de pacientes con hemofilia.

Método de administración

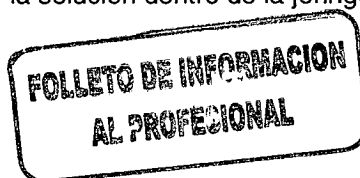
IMMUNINE debe reconstituirse sólo inmediatamente antes de la administración. La solución debe ser transparente o levemente opalescente. No usar soluciones turbias o con depósitos. La solución debe entonces usarse sin demora (la preparación no contiene agentes conservadores). Cualquier solución que no se haya usado debe desecharse en forma apropiada. Inyectar o infundir lentamente por vía intravenosa. Se recomienda no administrar más que 2 ml por minuto.

Reconstitución de la sustancia deshidratada

1. Calentar el vial sin abrir, que contiene el disolvente (agua esterilizada para inyecciones), a temperatura ambiente (máximo +37°C).
2. Retirar las tapas protectoras del vial de concentrado y de disolvente (fig. A) y desinfectar los tapones de caucho de ambos.
3. Quitar la cubierta protectora de un extremo de la "aguja de transferencia" proporcionada, imprimiendo un movimiento de giro y tirando de la cubierta (fig. B). Insertar la aguja expuesta a través del tapón de caucho del vial de disolvente (fig. C).
4. Quitar la cubierta protectora del otro extremo de la aguja de transferencia teniendo cuidado de no tocar el extremo expuesto.
5. Invertir el vial de disolvente sobre el vial de concentrado e insertar el extremo libre de la aguja de transferencia a través del tapón de caucho del vial de concentrado (fig. D). El disolvente será retirado dentro del vial de concentrado por efecto del vacío.
6. Desconectar los dos viales extrayendo la aguja del vial de concentrado (fig. E). Agitar suavemente o hacer girar el vial de concentrado para acelerar la disolución.
7. Cuando se haya completado la reconstitución del concentrado, insertar la "aguja de ventilación" proporcionada (fig. F) y observar que la espuma desaparece. Retirar la aguja de ventilación.

Inyección

1. Retirar la cubierta protectora de la "aguja de filtración" imprimiendo movimiento de rotación y tirando y colocar la aguja en una jeringuilla desechable estéril. Extraer la solución dentro de la jeringuilla (fig. G).

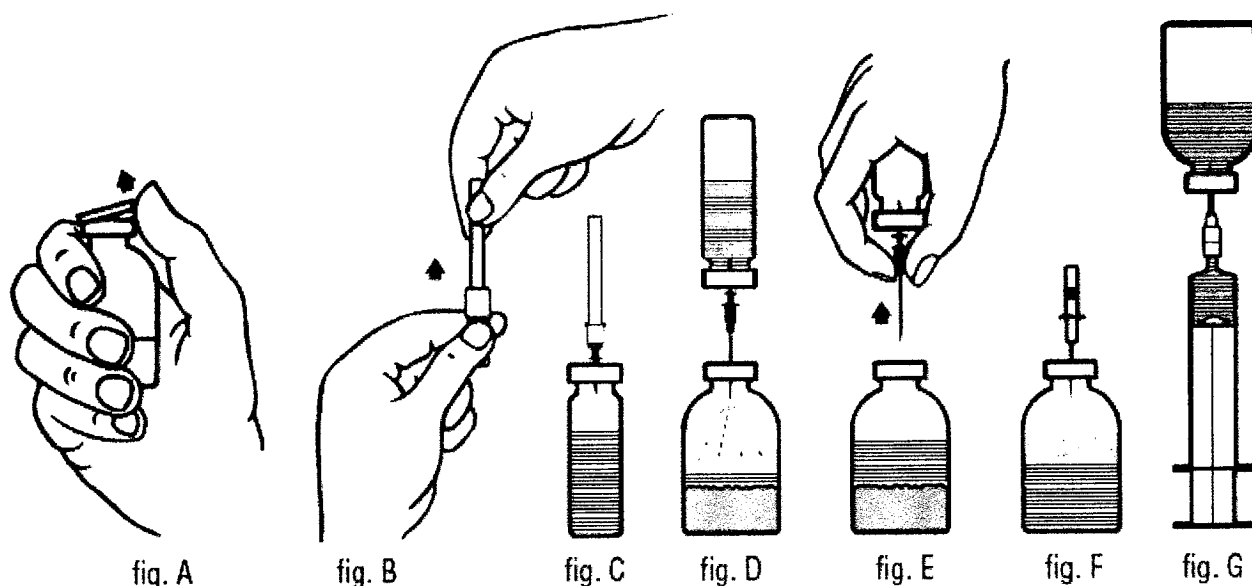


FOLLETO PROFESIONAL IMMUNINE POLVO-LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 600 UI CON SOLVENTE**REF: MT306626/11****REG. ISP N° B-797/10**

2. Desconectar la aguja de filtro de la jeringuilla e inyectar lentamente la solución intravenosa (velocidad máxima de la inyección, 2 ml/minuto) con el "juego de infusión con orejas" que se incluye (o con la aguja desechable que se incluye).

Infusión

Si se administra por infusión, se debe usar un juego de infusión desechable con un filtro adecuado.

**EFFECTOS INDESEABLES**

Con poca frecuencia, se han observado las siguientes reacciones en pacientes tratados con productos que contenían factor IX: hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, tirantez del pecho, hormigueo, vómitos, jadeos). En algunos casos, estas reacciones progresaron a anafilaxis grave y han ocurrido en asociación temporal estrecha con la aparición de inhibidores del factor IX (ver también "Advertencias y precauciones de uso especiales").

Se informó síndrome nefrótico después de intentar la inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y una historia de reacciones alérgicas.

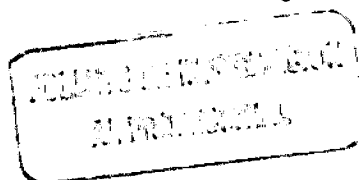
En raros casos, se observó fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden presentar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si se observan dichos inhibidores, la afección se manifiesta como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en el tratamiento de la hemofilia. Hasta la fecha se cuenta con experiencia limitada con el tratamiento con IMMUNINE en pacientes no tratados previamente.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración del producto de factor IX, con un riesgo mayor para preparaciones de poca pureza. El uso de productos de factor IX de poca pureza se ha asociado con casos de infarto del miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza raras veces se asocia con dichos efectos secundarios.

SOBREDOSIS

No se han comunicado síntomas de sobredosis con el factor IX de coagulación humano.



**FOLLETO PROFESIONAL IMMUNINE POLVO-LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 600 UI CON SOLVENTE****REF: MT306626/11****REG. ISP N° B-797/10****INCOMPATIBILIDADES**

Solamente se deben usar los juegos para inyección/infusión proporcionados ya que el tratamiento puede fracasar como consecuencia de adsorción del factor IX de coagulación humano a las superficies internas de algunos equipos de inyección/infusión.

Se aconseja enjuagar un acceso venoso común con solución salina isotónica antes y después de administrarse la infusión de IMMUNINE.

VIDA ÚTIL Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura entre +2°C y +8°C. IMMUNINE no debe usarse después de la fecha de caducidad indicada en cada envase.

Dentro de la vida útil indicada, IMMUNINE puede almacenarse a temperatura ambiente (máximo de +25°C) durante un período de hasta 3 meses. Anotar el período de almacenamiento a temperatura ambiente debajo de la fecha de

caducidad indicada en el envase del producto.

La estabilidad química y física durante el uso, de IMMUNINE reconstituido fue demostrada durante 6 horas a temperatura ambiente. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana. Si no se usa inmediatamente, el almacenamiento y las condiciones durante el uso son responsabilidad del usuario. El producto reconstituido no debe volverse a poner en la refrigeradora.

Almacenar fuera del alcance de los niños.

IMMUNINE es una marca comercial de Baxter AG.

Fabricado por Baxter A.G. Viena, Austria

Importado por Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

