



HEMOFIL[®]

(fator VIII de coagulação (humano))

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

250 UI, 500 UI, 1000 UI

HEMOFIL®
fator VIII de coagulação (humano)

APRESENTAÇÕES

O HEMOFIL, fator VIII de coagulação (humano), é fornecido em frascos-ampola de dose única. Cada frasco-ampola traz indicado no rótulo a potência em Unidades Internacionais (250 UI, 500 UI ou 1000 UI, de pó liofilizado) e é acompanhado de 10 mL de água para injetáveis e um conjunto de reconstituição e injeção.

Não apresenta látex de borracha natural.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

	HEMOFIL 250 UI	HEMOFIL 500 UI	HEMOFIL 1000 UI
fator VIII de coagulação/fator anti-hemofílico (humano)	250 UI	500 UI	1000 UI
Água para injetáveis (diluyente)	10 mL	10 mL	10 mL

Excipientes: albumina humana, polietileno glicol 3350 (macrogol), histidina, glicina.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

HEMOFIL, fator VIII de coagulação (humano) é indicado na hemofilia A (Hemofilia clássica) para a prevenção e controle dos episódios hemorrágicos.

O HEMOFIL pode ter uma grande importância terapêutica em pacientes com inibidores adquiridos do fator VIII não superiores a 10 Unidades Bethesda/mL.¹ Entretanto, a dosagem deverá ser controlada por determinações laboratoriais frequentes do FAH circulante. O fator VIII de coagulação (humano) é desaconselhável nos casos de doença de von Willebrand.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O fator VIII de coagulação é uma proteína encontrada no plasma normal que é necessária para a formação do coágulo. A administração de HEMOFIL fornece um aumento dos níveis plasmáticos de fator VIII de coagulação e corrige temporariamente o defeito de coagulação em pacientes com Hemofilia A (hemofilia clássica).

O tempo de meia-vida do HEMOFIL administrado em pacientes com deficiência de fator VIII de coagulação foi demonstrado ser $14,8 \pm 3,0$ horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

HEMOFIL é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa, excipientes ou proteína murina (de ratos).

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

Advertências

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgica, incluindo anafilaxia, foram relatadas com o uso de HEMOFIL, e têm sido manifestadas, por broncoespasmo, dispneia, hipotensão, dor torácica, edema facial, urticária, erupção cutânea, rubor, prurido, náuseas.

Anticorpos neutralizantes

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) anti- fator VIII é uma complicação conhecida do tratamento de pacientes com Hemofilia A. Inibidores têm sido reportados predominantemente em pacientes não tratados previamente. O risco de desenvolver inibidores está relacionado com a intensidade de exposição ao fator VIII, sendo o risco mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição, e a fatores genéticos e ambientais. O risco de desenvolver inibidores depende de um número de fatores relacionados às características do paciente (por exemplo, tipo de mutação do gene do fator VIII, histórico familiar, etnia), que se acredita representarem risco mais significativo para a formação de inibidores.

Transmissão de agentes infecciosos

Como o HEMOFIL é preparado a partir do plasma humano, ele pode carregar risco de transmissão de agentes infecciosos, como por exemplo, vírus, o agente variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ), teoricamente o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). Isso também se aplica para vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos. Todas as infecções consideradas por um médico que podem ter sido transmitidas por este produto devem ser reportadas pelo médico ou outro profissional de saúde para Takeda. O médico deve discutir os riscos e benefícios deste produto com o paciente.

Os indivíduos que recebem infusões de derivados de sangue ou de plasma podem manifestar indícios e/ou sintomas de certas infecções virais, principalmente a hepatite não A, não B. Mas como se indica na parte referente a Farmacologia Clínica, um grupo desses pacientes tratados com HEMOFIL, fator VIII de coagulação (humano) não manifestou indícios ou sintomas de hepatite não A, não B durante período de observação de 3 a 9 meses.

Precauções

A identificação do defeito de coagulação como deficiência do Fator VIII é indispensável antes de se iniciar a administração do HEMOFIL.

Inibidores do fator VIII: os pacientes devem ser avaliados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII, se os níveis plasmáticos esperados da atividade do fator VIII não são obtidos, ou se a hemorragia não é controlada com a dose apropriada.

Nenhum benefício pode ser esperado a partir deste produto no tratamento de outras deficiências.

Formação de anticorpos à proteína murina: HEMOFIL contém proteína murina em pequenas quantidades (menos de 0,1 ng/unidades de atividade de FAH) e por isso existirá sempre a possibilidade de que os

pacientes tratados com este produto possam desenvolver hipersensibilidade às proteínas murinas. Não houve casos reportados de hipersensibilidade a proteína murina.

Aumento da pulsação: a pulsação deverá ser determinada antes e durante a administração do HEMOFIL. Caso haja aumento significativo das pulsações, a velocidade de administração deverá ser reduzida ou deverá ser suspensa provisoriamente a injeção, para que os sintomas desapareçam rapidamente.

Informações aos pacientes:

- Informar os pacientes a reportarem ao médico ou profissional da saúde qualquer reação adversa ou problemas na administração do HEMOFIL.
- Avisar mulheres grávidas e indivíduos imunocomprometidos sobre os efeitos do parvovírus B19. Os sintomas incluem febre, sonolência, calafrios e inflamação no nariz seguido de cerca de duas semanas por um exantema e dor nas articulações.
- Informar os pacientes sobre os sinais e sintomas de hepatite A, que incluem vários dias a semanas de perda de apetite, baixo grau de febre, seguido de náusea, vômito e dor no abdômen. Urina escura e um aspecto amarelado são também sintomas comuns. Pacientes devem ser orientados a consultar o médico se tais sintomas aparecerem.
- Informar os pacientes sobre os primeiros indícios das reações de hipersensibilidade, tais como erupções, urticárias generalizadas, compressão do tórax, respiração ofegante, hipotensão e anafilaxia. Informar o paciente a suspender o uso do produto e consultar o médico se ocorrerem estes sintomas.

Análises de Laboratório:

Realizar análises de laboratório apropriadas no plasma do paciente, em intervalos convenientes, para garantir a consecução e manutenção dos níveis adequados de FAH.

Se o teor do FAH do plasma do paciente não atingir os níveis previstos ou se o sangramento não puder ser controlado depois de uma dosagem aparentemente adequada, deve-se suspeitar da presença de inibidores. Existem procedimentos laboratoriais próprios para determinar e quantificar a presença de inibidores como unidades de FAH neutralizados para cada mL de plasma ou pelo volume total estimado de plasma.

Se o inibidor estiver com níveis baixos (isto é, <10 Unidades Bethesda por mL) depois da administração de unidades suficientes de FAH para neutralizar o inibidor, unidades adicionais de FAH induzirão à reação prevista.

Gravidez

Não foram feitos estudos de reprodução animal com o HEMOFIL. A segurança do uso de HEMOFIL em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não é conhecido se o HEMOFIL pode prejudicar o feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. HEMOFIL só deve ser administrado a uma mulher grávida se realmente necessário.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactantes

A segurança de HEMOFIL para uso em lactantes não foi estabelecida. Não se sabe se este medicamento pode ser excretado no leite materno. Os médicos devem considerar cuidadosamente os riscos e benefícios para cada

paciente em específico antes de prescrever HEMOFIL. HEMOFIL deve ser administrado em lactantes se clinicamente indicado.

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

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

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C. Não congelar.

HEMOFIL, pó liofilizado e diluente, tem validade de 30 meses a partir da data de sua fabricação.

Administrar em temperatura ambiente em até 3 horas após reconstituição.

Pó liofilizado: esbranquiçado a ligeiramente amarelo

Reconstituído: incolor, livre de material particulado

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O HEMOFIL deve ser administrado somente por via intravenosa.

O pico do nível previsto de FAH *in vitro* expresso como UI/dL de plasma ou % (porcentagem) do normal, pode ser calculado multiplicando-se a dose administrada por kg do peso do corpo (UI/kg) por dois. Este cálculo está baseado no resultado clínico de Abildgaard et al² com o apoio de dados de um estudo em colaboração sobre recuperação e sobrevida *in vivo* com quinze lotes diferentes de HEMOFIL fator VIII de coagulação (humano), em 56 hemofílicos que demonstraram um ponto médio do pico de recuperação acima da linha basal média de pré-infusão de cerca de 2,0 UI/dL por UI /kg infundida por peso do corpo.³

Exemplo:

(1) Uma dose de 1.750 UI de FAH administrada a um paciente de 70 kg, ex., 25 UI /kg (1750/70) deve causar um pico de pós-infusão de aumento de FAH de $25 \times 2 = 50$ UI/dL (50% do normal).

(2) Um nível de pico de 70% é necessário em uma criança de 40 kg. Nesta situação a dose deve ser de $70/2 \times 40 = 1400$ UI.

Esquema da Dosagem Recomendada

A dosagem deve ser supervisionada pelo médico. O presente esquema serve de guia para a dosagem:

Hemorragia		
Grau de Hemorragia	Atividade necessária de FAH pós-infusão no sangue (como % do normal ou UI/dL de plasma)	Frequência de Infusão
Hemartrose inicial ou sangramento de músculo ou sangramento oral	20 - 40	Inicie a infusão a cada 12 a 24 h, por 1 a 3 dias até que o episódio hemorrágico como indicado pela dor seja resolvido ou a cicatrização seja alcançada
Hemartrose mais intensa, sangramento de músculo ou hematoma	30 - 60	Repita a infusão a cada 12 ou 24 h, por 3 dias ou mais, até que a dor ou o limitação funcional estejam resolvidas.
Os sangramentos com risco de vida, como lesões da cabeça, sangramento da garganta, dor abdominal forte	60 - 100	Repita a infusão de cada 8 a 24 h até que o risco esteja sanado.
Cirurgia		
Tipo de Cirurgia		
Cirurgias menores, incluindo extrações de dente	60 - 80	Uma só infusão mais terapia anti-fibrinolítica oral dentro de 1 h é suficiente, em cerca de 70% dos casos
Cirurgias de grande porte	80 - 100 (pré e pós-operatório)	Repita a infusão a cada 8 a 24 h dependendo do estado de cicatrização

Se o sangramento não é controlado com a dose prescrita, determinar o nível plasmático de fator VIII e administrar uma dose de HEMOFIL suficiente para atingir resposta clínica satisfatória.

Sob certas circunstâncias (por exemplo, a presença de um inibidor de baixo título), dose maior do que a recomendada pode ser necessária, como por tratamento padrão. Em pacientes com inibidores de alto título anti-fator VIII, a terapia com HEMOFIL pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

A dosagem e a duração do tratamento dependem da severidade da deficiência de fator VIII, da localização e extensão da hemorragia e condição clínica do paciente. O cuidadoso controle da terapia de substituição é de suma importância nos casos de cirurgias de grande porte ou hemorragias que impliquem risco de vida.

Reconstituição: usar técnicas assépticas

1. Deixar o HEMOFIL (liofilizado) e a água para injetáveis (diluyente) à temperatura ambiente.
2. Retirar a tampa dos frascos do concentrado e do diluyente para deixar descoberta a parte central das rolhas de borracha.
3. Desinfetar as rolhas com solução germicida.
4. Remover a cobertura de proteção de uma extremidade da agulha de duas pontas e inserir a agulha exposta na rolha do diluyente.

5. Retirar a cobertura de proteção da outra extremidade da agulha de duas pontas. Virar o frasco de diluente sobre o frasco do HEMOFIL em posição reta, e rapidamente inserir a ponta livre da agulha na rolha do frasco do HEMOFIL no centro. O vácuo do frasco de HEMOFIL extrairá o diluente.

6. Desconectar os dois frascos, retirando a agulha da rolha do frasco de diluente e depois retirar a agulha do frasco do HEMOFIL. Agitar suavemente até diluir todo o material. Verificar se o HEMOFIL dissolveu-se completamente para evitar que o filtro retire o material ativo.

Nota: Não refrigerar após reconstituição.

Administração: usar técnica asséptica

- Somente administração intravenosa.
- Administrar em temperatura ambiente em até 3 horas após reconstituição.
- Registrar o nome e número de lote do produto para manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

Injeção com seringa intravenosa

Os medicamentos parenterais devem ser examinados quanto à formação de partículas ou descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitirem. A solução deve ser incolor. Não administrar se partículas ou descoloração for encontrado.

Recomenda-se o uso de seringas de plástico para este produto. As soluções deste tipo tendem a aderir à superfície polida do vidro das seringas de vidro.

1. Fixar a agulha de filtro na seringa descartável e puxar o êmbolo para que o ar entre na seringa.
2. Inserir a agulha no HEMOFIL reconstituído.
3. Injetar ar no frasco e extrair o material reconstituído para dentro da seringa.
4. Retirar e descartar a agulha de filtro da seringa. Fixar uma agulha apropriada e fazer a aplicação intravenosa seguindo as instruções sobre a velocidade de administração.
5. Se o paciente tiver que receber mais de um frasco de HEMOFIL, o conteúdo de dois frascos pode ser extraído para a mesma seringa usando uma nova agulha de filtro para diminuir a perda do HEMOFIL. As agulhas de filtro destinam-se a filtrar o conteúdo de um só frasco de HEMOFIL.

Velocidade de Administração

Administrar HEMOFIL a uma velocidade de até 10 mL por minuto. Infundir HEMOFIL a uma velocidade de administração que garanta o conforto do paciente.

Siga orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações adversas em ensaios clínicos

As reações adversas apresentadas nesta seção foram identificadas com base na experiência dos ensaios clínicos com HEMOFIL em pacientes previamente tratados com outros concentrados de fator VIII ou produtos de sangue (N = 74), e pacientes não tratados previamente (N = 50).

Reação adversa em ensaio clínico		
Classe do Sistema de Órgãos	Reação	Número de casos (frequência)
Desordem do sistema sanguíneo e linfático	Inibidores do fator VIII	3 (5,7%)*
Desordem do sistema nervoso	Vertigem	1 (0,8%)
	Dor de cabeça	1 (0,8%)
	Disgeusia	1 (0,8%)
Desordem generalizada e condições do local de administração	Pirexia	1 (0,8%)
	Inflamação no local da infusão	2 (1,6%)

*Em um estudo que incluiu 43 pacientes não tratados previamente e 10 pacientes tratados minimamente, ou seja, pacientes com uma única exposição ao concentrado de fator VIII ou derivados de sangue, 3 do total de 53 pacientes (5,7%) desenvolveram inibidores durante o estudo.

HEMOFIL foi administrado em 11 pacientes não tratados previamente com fator VIII de coagulação (humano). Não foi demonstrado sinais de hepatite ou infecção por HIV nos seguintes 3 a 9 meses.

Um estudo com 25 pacientes tratados com HEMOFIL, e monitorados por 3 a 6 meses não demonstrou evidência de anticorpos em resposta à proteína murina. Mais de 1.000 infusões de HEMOFIL foram administradas durante os ensaios clínicos. Eventos adversos reportados incluem um único episódio de aperto no peito, turvação visual e tontura, e um paciente reportou alteração do paladar após cada infusão.

Reações adversas pós-comercialização

Adicionalmente aos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização:

Desordens do sistema imune: anafilaxia, reações de hipersensibilidade

Desordens oculares: comprometimento visual, hiperemia ocular

Desordens cardíacas: cianose, bradicardia, taquicardia

Desordens vasculares: hipotensão, rubor

Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino: broncoespasmo, dispneia, tosse e hiperventilação

Desordens gastrointestinais: diarreia, vômito, náusea, dor abdominal

Desordens cutâneas e subcutâneas: urticária, exantema, prurido, hiperidrose

Desordens musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo: dor musculoesquelética

Desordens generalizadas e condições do local de administração: edema facial, edema, calafrios, fadiga, irritabilidade

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO?

São desconhecidos quaisquer efeitos indesejáveis relacionados com superdosagem.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Referências Bibliográficas

1. Kessler CM: An Introduction to Factor VIII Inhibitors: The Detection and Quantitation. **Am J Med** **91 (Suppl 5A)**: 1S-5S, 1991.
2. Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, *et al*: Treatment of hemophilia with glycine-precipitated Factor VIII. **New Eng J Med** **275**: 471-475, 1966.
3. Addiego, Jr. JE, Gomperts E., Liu S. *et al*: Treatment of hemophilia A with a highly purified factor VIII concentrate prepared by Anti-FVIIIc immunoaffinity chromatography. **Thrombosis and Haemostasis** **67**: 19-27, 1992.

MS - 1.0639.0292
Farm. Resp.: Alex Bernacchi
CRF/SP: 33.461

Fabricado por:

Baxalta US Inc.
Thousand Oaks, Estados Unidos da América.

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.
Jaguariúna -SP
CNPJ/MF: 60.397.775/0001-74

SAC 0800-7710345

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



HEM_1115_0920_VP

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2020	2615244/20-4	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres Legais	VP	250 UI, 500 UI e 1000 UI
28/06/2018	0516634/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/01/2018	0075383/18-1	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	26/02/2018	Dizeres Legais	VP	250 UI, 500 UI e 1000 UI
06/10/2017	2091064/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção ortográfica	VP	250 UI, 500 UI e 1000 UI
06/06/2017	1117214/17-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2017	0452608/17-5	10303-PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	03/04/2017	Dizeres legais	VP	250 UI, 500 UI e 1000 UI
02/08/2016	2145114/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP	250 UI, 500 UI e 1000 UI
25/11/2015	1026898/15-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	O que devo saber antes de usar esse medicamento? Como devo usar este medicamento?	VP	250 UI, 500 UI e 1000 UI
07/07/2015	0600483/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	-	-	-	-	Dizeres legais	VP	250 UI, 500 UI e 1000 UI

		60/12							
16/10/2014	0933558/14-7	10463 -PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	02/12/2010	956333/10-4	Alteração do Processo de Fabricação do(s) Princípio(s) Ativo (s)	22/07/2013	O que devo saber antes de usar esse medicamento? Dizeres legais	VP	250 UI, 500 UI e 1000 UI