

Hemo-8r
Alfaoctocogue - fator VIII de coagulação (recombinante)

**Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia
(HEMOBRÁS)**

Pó Liofilizado Injetável + Solução Diluente

Hemo-8r 250UI

Hemo-8r 500UI

Hemo-8r 1.000UI

Hemo-8r 1.500UI

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Hemo-8r alfaoctocogue - fator VIII de coagulação (recombinante)

APRESENTAÇÕES

Hemo-8r - alfaoctocogue - fator VIII de coagulação (recombinante) é um concentrado de fator VIII da coagulação, preparado por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se células ovarianas de hamster chinês. O concentrado contém o fator VIII da coagulação recombinante na forma pó liofilizado, isento de albumina e de outras proteínas derivadas de plasma humano, acompanhado do volume apropriado de diluente para reconstituição.

Cada embalagem de Hemo-8r contém:

Hemo-8r 250UI

- 1 Frasco contendo 250UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 Frasco de diluente contendo 5mL de diluente (água para injetáveis);
- Conjunto de Reconstituição e Infusão.

Hemo-8r 500UI

- 1 Frasco contendo 500UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 Frasco de diluente contendo 5mL de diluente (água para injetáveis);
- Conjunto de Reconstituição e Infusão.

Hemo-8r 1.000UI

- 1 Frasco contendo 1.000UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 Frasco de diluente contendo 5mL de diluente (água para injetáveis);
- Conjunto de Reconstituição e Infusão.

Hemo-8r 1.500UI

- 1 Frasco contendo 1.500UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 Frasco de diluente contendo 5mL de diluente (água para injetáveis);
- Conjunto de Reconstituição e Infusão.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de Hemo-8r liofilizado contém, após reconstituição com 5mL de diluente, a seguinte composição de acordo com a apresentação.

Apresentação	250UI	500UI	1.000UI	1.500UI
Componente Ativo fator VIII de coagulação (recombinante)	250UI	500UI	1.000UI	1.500UI
água para injetáveis	5mL	5mL	5mL	5mL

Excipientes: trealose, histidina, trometamol, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, glutatona, polissorbato 80 e manitol.

Após a reconstituição com os 5 ml fornecidos de diluente Hemo-8r 250UI, 500UI, 1.000UI e 1.500UI possuem, respectivamente, as quantidades nominais 50, 100, 200 e 300UI/mL.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O produto é indicado para a prevenção e controle de episódios hemorrágicos em paciente pediátricos e adultos com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII):

- Tratamento profilático
- Tratamento sob demanda
- Tratamento perioperatório

O Hemo-8r não é indicado para tratamento de doença de von Willebrand.

A identificação do defeito de coagulação como deficiência do fator VIII é essencial antes da administração de Hemo-8r. Não se pode esperar benefício deste produto no tratamento de outras deficiências de fatores de coagulação.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Propriedades Farmacodinâmicas

O complexo fator VIII/fator de von Willebrand é composto por duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas.

Hemo-8r possui o fator VIII de coagulação recombinante, uma glicoproteína com uma sequência de aminoácidos semelhante ao fator VIII humano, e com modificações pós-translacionais similares àquelas dos produtos derivados de plasma. O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina, então, converte o fibrinogênio em fibrina e um coágulo de fibrina é formado.

A hemofilia A é um distúrbio da coagulação sanguínea hereditário, ligado ao sexo, causado pela diminuição dos níveis de atividade do fator VIII e resulta em sangramento profuso em articulações, músculos ou órgãos internos, seja espontaneamente ou como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Os níveis plasmáticos do fator VIII são aumentados pela terapia de reposição, permitindo assim uma correção temporária da deficiência do fator e correção da tendência hemorrágica. O nível necessário para que uma hemóstase adequada seja atingida varia, dependendo da localização

anatômica e gravidade do trauma, se presente.

O fator VIII de coagulação recombinante é produzido a partir de células de ovário de hamster chinês (CHO) geneticamente modificadas contendo o gene humano do fator VIII de coagulação. Hemo-8r contém traços de IgG murina, proteínas das células CHO e fator de von Willebrand recombinante (vide contraindicações).

A atividade (UI) é determinada utilizando um teste cromogênico comparado a um padrão interno, referenciado no padrão nº 6 da OMS. A atividade específica é de aproximadamente 4.000 – 10.000UI/mg de proteína.

Hemo-8r é uma preparação estéril, apirogênica e liofilizada, sem conservantes ou aditivos de origem animal ou humana.

Hemo-8r é uma glicoproteína composta por 2332 aminoácidos com um peso molecular de cerca de 280 kD. O fator VIII injetado em um paciente com hemofilia A se liga ao fator de von Willebrand na corrente sanguínea.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer dos excipientes ou às proteínas de camundongo ou hamster.

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

Hipersensibilidade

Assim como com todas as substâncias intravenosas, podem ocorrer reações alérgicas de hipersensibilidade. O produto contém traços de proteínas de rato e hamster. São conhecidos casos de reações alérgicas de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, após a administração de Hemo-8r, que se manifestam através de tontura (sensação de desequilíbrio), formigamento, erupção cutânea, vermelhidão, inchaço na face, urticária e coceira. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reação de hipersensibilidade do tipo imediata, tais como erupção cutânea, coceira, urticária generalizada, angioedema, hipotensão (por exemplo, tontura (sensação de desequilíbrio) ou desmaio), choque e desconforto respiratório agudo (por exemplo, opressão torácica, chiado). Se estes sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Em caso de choque anafilático, deve ser realizada uma terapia de choque de acordo com as normas médicas atuais.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de pacientes com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente as imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, quantificada em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando o ensaio de Bethesda modificado. Em pacientes que produzem inibidores contra o fator VIII, esta condição se manifesta como uma resposta clínica ineficaz. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a extensão da exposição ao fator VIII, sendo que o risco é maior durante os primeiros 20 dias de exposição e depende de outros fatores genéticos e ambientais. Em raros casos, os inibidores podem se desenvolver após os primeiros 100 dias de exposição.

O risco de desenvolvimento de inibidor depende de vários fatores relacionados às características do paciente (por exemplo, tipo de mutação do gene do Fator VIII, histórico familiar, etnia), que se acredita representarem os fatores de risco mais significativos para a formação de inibidor.

Inibidores foram predominantemente relatados em pacientes não tratados previamente

Em pacientes pediátricos previamente não tratados (PUPs), aos quais foram administrados produtos de fator VIII, a incidência global de formação de inibidores é de 3 % até 13 % em hemofilia leve a moderada e cerca de 30 % em pacientes com hemofilia grave.

Em pacientes previamente tratados (PTPs) com mais de 100 dias de exposição e histórico conhecido de efeitos de inibidores, foi observada a recorrência de inibidores (titulação baixa) após a alteração de um produto de fator VIII recombinante para outro. Assim, recomenda-se que pacientes tratados com Hemo-8r sejam cuidadosamente monitorados clinicamente e com exames laboratoriais adequados em relação ao desenvolvimento de inibidores.

Complicações relacionadas ao cateter no tratamento

Caso um acesso venoso central seja necessário, atenção deve ser dada às complicações, por exemplo, infecções locais, circulação de bactérias no sangue e trombose do cateter.

Gravidez e lactação

Não foram conduzidos estudos de reprodução em animais com Hemo-8r. A segurança de Hemo-8r para o uso em mulheres grávidas e lactantes não foi estabelecida. Portanto, o benefício do tratamento com Hemo-8r durante a gravidez e a lactação deve ser cuidadosamente considerado em relação ao risco potencial para a mãe e a criança, e Hemo-8r deve ser administrado apenas se claramente indicado.

Categoria “C” de risco na gravidez.

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

Fertilidade

Os efeitos do Hemo-8r na fertilidade não foram estabelecidos.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia hemostática de Hemo-8r nesta população são semelhantes às de pacientes adultos. A recuperação ajustada e a meia-vida terminal foram aproximadamente 20% menores em crianças do que em adultos.

Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

Não há informações sobre os efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Interações Medicamentosas

Não são conhecidas interações do produto com outros medicamentos.

Após reconstituição, o produto contém 0,45 mmol (10 mg) de sódio por frasco.

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

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

Hemo-8r possui validade por 24 meses, a partir da data de sua fabricação, quando conservado sob refrigeração em temperatura entre +2° C e +8°C e protegido da luz. O produto não deve ser congelado. Durante o prazo de validade, o produto pode ser mantido em temperatura até 30°C por um período que não exceda 6 meses. Por favor, anote a data de início do armazenamento em temperatura ambiente na embalagem do produto. O produto não pode ser recolocado em geladeira após ser armazenado em temperatura ambiente.

Após reconstituição, armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C), e administrar dentro de 3 horas.

Após a reconstituição a solução é clara, incolor e não contém partículas estranhas ao produto.

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?

Administração intravenosa

O Hemo-8r deve ser administrado à temperatura ambiente, não mais de 3 horas após a reconstituição.

A taxa de administração deve garantir o conforto do paciente, até um máximo de 10 mL/min.

Os produtos reconstituídos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de matéria particulada e descoloração antes da administração. A solução deve ser límpida a incolor. Não administre se forem encontradas matéria particulada ou descoloração ou turbidez; contate o Serviço de Atendimento ao Consumidor da Hemobrás.

Modo de usar

Após a reconstituição com a água para injetáveis fornecida, o medicamento deve ser administrado por via intravenosa. Descartar os resíduos apropriadamente.

Reconstituição: Usar técnica asséptica.

1. O Hemo-8r (pó liofilizado) e o diluente (água para injetáveis) devem atingir temperatura ambiente, entre 15°C e 25 °C.

2. Remover as tampas protetoras dos frascos com o pó liofilizado e a água para injetáveis.
3. Limpar as tampas de borracha com compressas embebidas em álcool. Colocar os frascos sobre uma superfície plana.
4. Abrir a embalagem do dispositivo BAXJECT II, removendo a película protetora sem tocar no conteúdo da embalagem (Fig. a).
5. Não remover o sistema de transferência da embalagem. Virar a abertura para baixo e inserir a ponta de plástico transparente através da tampa de borracha do frasco de diluente. Em seguida, retirar a embalagem do BAXJECT II (Fig. b). Não retirar a tampa azul do BAXJECT II.
6. Agora girar o sistema, que consiste do BAXJECT II e do frasco para injetáveis do diluente, de forma que o frasco para injetáveis do diluente permaneça para cima.
7. Pressionar a ponta branca de BAXJECT II na tampa de borracha do frasco de Hemo-8r. No vácuo, o diluente é aspirado para o frasco Hemo-8r (Fig. c).
8. Agitar suavemente até que o Hemo-8r esteja completamente dissolvido, caso contrário a substância ativa ficará retida ao passar através do filtro de BAXJECT II.

Fig. a

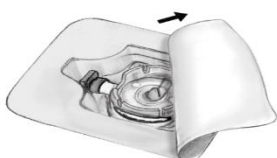


Fig. b

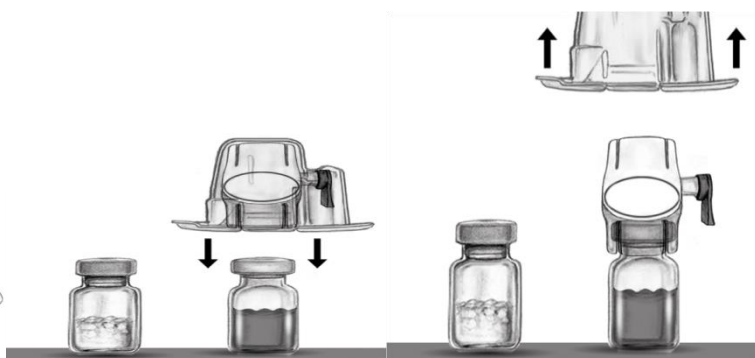


Fig. c



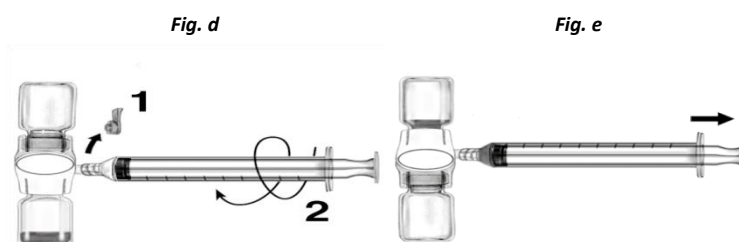
Administração: Usar técnica asséptica.

Se a solução e o recipiente permitirem, os medicamentos injetáveis devem ser sempre verificados antes da administração quanto à presença de partículas e à descoloração. Use somente soluções límpidas e incolores.

1. Remover a tampa azul do BAXJECT II. **NÃO DEIXAR AR DENTRO DA SERINGA:** Conectar a seringa ao BAXJECT II (Fig. d).
2. Virar o sistema (com o frasco de Hemo-8r para cima). Aspirar a solução de Hemo-8r, puxando

para trás o êmbolo na seringa (Fig. e).

3. Remover a seringa.
4. Conectar o dispositivo de administração à seringa e injetar a preparação via intravenosa. Ela pode ser administrada em uma taxa de até 10 mL/min. A pulsação do paciente deve ser verificada antes e durante a administração de Hemo-8r. Geralmente, um aumento significativo na frequência do pulso pode ser reduzido imediatamente através da diminuição ou interrupção temporária da injeção.



Recomenda-se que toda vez que Hemo-8r for administrado, o nome do paciente e número de lote do produto sejam registrados para manter um vínculo entre o paciente e o lote do produto.

Posologia

A dose e duração dependem da gravidade da deficiência do fator VIII, do local e da extensão do sangramento e das condições clínicas do paciente. Controle cuidadoso da terapia de substituição é especialmente importante em casos de cirurgia maior ou hemorragias que ameaçam a vida.

O aumento do pico “in vivo” esperado no nível de fator VIII expresso em UI/dL de plasma ou porcentagem do normal pode ser estimado pela multiplicação da dose administrada por Kg de peso corpóreo (UI/Kg) por 2.

Exemplos (assumindo que o nível basal de fator VIII do paciente é < 1% do normal):

1. De uma dose de 1750UI de Hemo-8r administrado a um paciente de 70Kg deve ser esperado um resultado no pico do aumento do fator VIII pós-infusão de $1750\text{UI} \times \{[2\text{UI/dL}] / [\text{UI/Kg}]\} / [70\text{Kg}] = 50\text{UI/dL}$ (50% do normal).
2. Um pico de nível de 70% é requerido em uma criança de 40 Kg. Nesta situação, a dose apropriada seria $70\text{UI/dL} / \{[2\text{UI/dL}] / [\text{UI/Kg}]\} \times 40\text{Kg} = 1400\text{UI}$.
3. Embora a dose possa ser estimada pelos cálculos acima, é altamente recomendado que sempre que possível, testes laboratoriais apropriados incluindo ensaios periódicos de atividade do fator VIII sejam realizados.

Pacientes podem variar nas suas respostas clínicas e farmacocinéticas (por exemplo.: meia-vida, recuperação “in vivo”) ao Hemo-8r.

Sob certas circunstâncias (por exemplo.: presença de um inibidor de título baixo) doses maiores que as doses recomendadas podem ser necessárias.

Se o sangramento não é controlado com a dose recomendada, o nível plasmático do fator VIII deve ser determinado e uma dose suficiente de Hemo-8r deve ser administrada para alcançar a resposta clínica satisfatória.

Pacientes com inibidores

Em pacientes com inibidores de alto título anti-fator VIII, a terapia com Hemo-8r pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

Pacientes devem ser avaliados para o desenvolvimento de inibidores de fator VIII, caso os níveis de atividade plasmática do fator VIII esperados não sejam alcançados, ou caso o sangramento não seja controlado com uma dose apropriada.

Dose recomendada – Prevenção e controle de episódios hemorrágicos

Tabela 1 Guia para Hemo-8r - níveis plasmáticos alvo para prevenção e controle de episódios hemorrágicos		
Grau de hemorragia	Pico requerido de atividade de fator VIII pós-infusão no sangue (como % do normal ou UI/dL)	Frequência da infusão
Hemartrose precoce, episódio hemorrágico muscular ou episódio hemorrágico oral leve.	20 – 40	Repetir as infusões a cada 12 a 24 horas (8 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos) por pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico ser resolvido (conforme indicado pelo alívio da dor) ou cicatrização da lesão.
Hemartrose, episódio hemorrágico muscular ou hematoma mais extenso.	30 – 60	Repetir as infusões a cada 12 a 24 horas (8 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos) por (usualmente) 3 dias ou mais até a dor e a limitação motora cessar.
Episódios hemorrágicos que ameaçam a vida tais como injúria na cabeça, episódio hemorrágico na garganta ou dor abdominal intensa.	60 – 100	Repetir as infusões a cada 8 a 24 horas (6 a 12 horas para pacientes com menos de 6 anos) até que a resolução do episódio hemorrágico tenha ocorrido.

Para a profilaxia de longo prazo do sangramento em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em paciente com menos de 6 anos, recomenda-se doses de 20 a 50 UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo 3 a 4 vezes por semana são recomendadas.

Altas doses (40 a 100UI/Kg) podem ser utilizadas para proteção durante longos períodos (por exemplo: finais de semana).

Dose recomendada – Prevenção e controle de episódios hemorrágicos antes ou durante cirurgia

Tabela 2 Guia para Hemo-8r - níveis plasmáticos alvo para monitoramento durante cirurgia		
Tipo de Procedimento	Pico requerido de atividade de fator VIII pós-infusão no sangue (como % do normal ou UI/dL)	Frequência da infusão

Cirurgia de pequeno porte incluindo extração dentária	60 - 100	Fornecer uma única infusão em bolus iniciando dentro de 1 hora da operação com dosagem adicional opcional a cada 12 a 24 horas como necessário para controlar o sangramento. Para procedimentos dentários, terapia adjuvante pode ser considerada.
Cirurgia de grande porte	80 – 120 (pré e pós-operatório)	Para reposição como infusão em bolus, repetir as infusões a cada 8 a 24 horas (6 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos) dependendo do nível desejado de fator VIII e estado de cicatrização da ferida.

Siga a 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.

Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico.

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

Resumo do perfil de segurança

Os estudos clínicos com Hemo-8r incluíram 450 indivíduos. O conjunto de análise de segurança incluiu 418 indivíduos com, pelo menos, uma exposição ao Hemo-8r em 12 estudos clínicos: 069901, 060102, BLB 200-01, 060101, 060401, 069902, 060201, 060103, 060403, 060702, 060601 e 060801.

Ao todo, 93 reações adversas foram relatadas em 45 dos 418 indivíduos únicos tratados. As reações adversas mais comuns incluíram a inibição do FVIII, febre e cefaleia. Destas, 17 reações adversas de inibição do FVIII foram consideradas sérias. A inibição do fator VIII foi a reação adversa mais frequente, relatada em 4,1% dos indivíduos tratados (n = 17). Das 93 reações adversas, nenhuma foi relatada em recém nascidos (0 a < 1 mês de idade), 30 reações adversas foram relatadas em 20/60 lactentes (1 mês a < 2 anos de idade), 7 reações adversas foram relatadas em 3/68 crianças (2 a < 12 anos de idade), 10 reações adversas foram relatadas em 5/38 adolescentes (12 a < 16 anos de idade) e 46 reações adversas foram relatadas em 17/147 adultos e adolescentes mais velhos (16 anos de idade ou mais).

Frequência de reações adversas em estudos clínicos^a

As seguintes frequências são utilizadas para avaliar as reações adversas:

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Muito rara: ($< 1/10.000$)

Desconhecido: a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

	Reação adversa	Frequência^a
Infecções e infestações	gripe, inflamação na laringe	Incomum
Sistemas circulatório e linfático	inibição ao fator VIII ^b (PTP ^c)	Incomum
	inibição ao fator VIII ^b (PUP ^c)	Muito comum
	linfangite	Incomum
Coração	palpitações	Incomum
Sistema nervoso	dor de cabeça	Comum
	tontura (sensação de desequilíbrio), alteração do paladar, enxaqueca, capacidade restrita de memória, tremor, desmaio	Incomum
Olhos	inflamação ocular	Incomum
Vasos	rubor, hematoma, palidez	Incomum
Sistema respiratório	falta de ar	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	diarreia, náusea, dor abdominal superior, vômito	Incomum
Pele	hiper-hidrose, coceira, erupção cutânea, urticária	Incomum
Distúrbios gerais e reações no local de aplicação	febre	Comum
	dor torácica, desconforto torácico, inchaço periférico, calafrios, sensação anormal, hematoma no local da punção vascular	Incomum
Investigações	Hematócrito reduzido, anormalidades laboratoriais, fator de coagulação VIII reduzido, monócitos aumentados (a queda inesperada dos níveis do fator de coagulação VIII ocorreu no pós-operatório [10º – 14º dia pós-operatório] em 1 paciente com infusão contínua de Hemo-8r. A hemostasia foi mantida durante todo o tempo e tanto o nível plasmático de fator VIII quanto a taxa de clearance retornaram aos valores adequados no 15º dia pós-operatório. Após o final da infusão contínua, foram realizados testes com os inibidores do fator VIII, que se mostraram negativos no final do estudo).	Incomum
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos relacionados.	complicações após o tratamento, hemorragia após o tratamento, reação no local de administração	Incomum

^a Reações adversas são definidas como todas as reações adversas relacionadas ao produto experimental: 93.

^b No estudo 060103 (PUP), 16 indivíduos relataram uma reação adversa para o desenvolvimento de inibidor. No estudo 060201, um sujeito relatou uma reação adversa para o desenvolvimento de inibidor que não foi confirmada. No estudo 069901, um sujeito teve um inibidor que não foi relatado como reação adversa. No total, houve 17 inibidores confirmados relatados em 17 indivíduos.

^c Dos 418 sujeitos únicos, 363 são PTPs (pacientes previamente tratados) e 55 são PUPs (pacientes não tratados previamente).

Descrição de efeitos colaterais individuais

Desenvolvimento de inibidores

Em um estudo não controlado concluído, formado por 16 de 55 pacientes não tratados anteriormente com hemofilia A grave (fator VIII de coagulação $< 1 \%$) após no mínimo 25 dias de exposição aos inibidores de FVIII: 7 indivíduos (15,6 %) desenvolveram inibidores de alto título e 9 (20 %) de baixo título, um dos quais foi classificado como inibidor transitório.

Neste estudo, os fatores de risco para a formação de inibidores foram, por exemplo, etnia não caucasiana, ocorrência frequente de inibidores na família, e tratamento intensivo com doses elevadas nos primeiros 20 dias de exposição. Nos 20 indivíduos, não ocorreram inibidores naqueles que não apresentaram riscos acrescidos.

Imunogenicidade

Ao todo, 276 pacientes com diagnóstico de hemofilia A grave a moderadamente grave (FVIII $\leq 2\%$) foram admitidos em estudos que exigiam um mínimo de 150 dias de exposições ao Hemo-8r em adultos e crianças maiores e um mínimo de 50 dias de exposições ao Hemo-8r em crianças com < 6 anos de idade previamente a participação ao estudo, incluindo crianças (idade: ≤ 2 anos até < 12 anos), adolescentes (≤ 12 anos até < 16 anos) e adultos (idade: ≥ 16 anos), apenas um indivíduo apresentou um título baixo de inibidor após uma exposição diária ao Hemo-8r de 26 dias (2,4 UB no ensaio Bethesda modificado). Os testes de inibidores subsequentes, neste indivíduo após sua saída do estudo, foram negativos.

Em todos os estudos, a exposição média ao Hemo-8r foi de 97 dias de exposição por indivíduo (faixa de 1 a 709), para pacientes previamente tratados. A incidência geral (IC: 95%), de qualquer desenvolvimento de inibidor para FVIII (baixo ou alto), foi de 0,36% (1 de 276), sendo que 95% de IC: 0,009 – 2,002% foram baseados em 276 pacientes previamente tratados. Os resultados de incidentes para a baixa titulação e titulação geral (baixa e alta) foram os mesmos. A incidência de alta titulação, (IC: 95%), de desenvolvimento de inibidor de FVIII foi de 0,00% (0 de 276), IC 95%: 0,000 a 1,328%.

Adicionalmente, 16 de 55 pacientes não tratados previamente desenvolveram inibidores para FVIII: 7 indivíduos desenvolveram alto título de inibidores e 9 indivíduos desenvolveram baixo título de inibidores, um dos quais foi também classificado como inibidor transiente.

Reações adversas pós-comercialização

Além das reações adversas observadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização. Essas reações adversas estão listadas pelo termo MedDRA preferido em ordem de gravidade.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade.

Condições Gerais e do Local de Administração: Reação no local da injeção, cansaço, mal-estar.

Reações a resíduos relacionados à produção

A resposta imunológica dos indivíduos aos traços de proteínas contaminantes foi analisada através da investigação dos títulos de anticorpos contra estas proteínas, parâmetros laboratoriais e efeitos

colaterais relatados. Dos 182 indivíduos tratados e testados quanto aos anticorpos contra as proteínas das células CHO, três apresentaram uma tendência ascendente estatisticamente significativa dos títulos na análise de regressão linear. Quatro destes pacientes apresentaram picos sustentados ou pontos transitórios. Um indivíduo apresentou tanto uma tendência ascendente estatisticamente significativa quanto um pico sustentado dos níveis de anticorpos contra a proteína das células CHO; por outro lado, não ocorreram outros sinais ou sintomas sugestivos de uma reação alérgica ou de hipersensibilidade. Dos 182 indivíduos tratados e testados quanto aos anticorpos contra a IgG murina, 10 apresentaram uma tendência ascendente estatisticamente significativa dos títulos na análise de regressão linear. Dois dos pacientes apresentaram um pico sustentado ou um ponto transitório. Um indivíduo apresentou tanto uma tendência ascendente estatisticamente significativa quanto um pico sustentado dos níveis de anticorpos contra a IgG murina. Em quatro dos indivíduos foram relatados eventos isolados de urticária, coceira, erupção cutânea e contagem elevada de granulócitos eosinófilos em diversas exposições repetidas ao produto dentro do enquadramento do estudo.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidades do tipo alérgicas, incluindo a anafilaxia, se manifestam na forma de tontura (sensação de desequilíbrio), formigamentos, erupção cutânea, vermelhidão, inchaço na face, urticária e coceira.

Crianças e adolescentes

Exceto pelo desenvolvimento de inibidores em pacientes pediátricos previamente não tratados (PUPs) e complicações relacionadas ao cateter, diferenças específicas por idade nas ADRs não foram observadas nos estudos clínicos.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do Serviço de Atendimento ao Consumidor.

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

De todas as infusões administradas durante os estudos clínicos, 0,9% das infusões foram > 100 UI/kg. Não foram identificadas preocupações de segurança associadas a estas infusões. Nenhum indivíduo recebeu uma dose > 208 UI/kg nestes estudos.

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 maiores orientações.

DIZERES LEGAIS:

Reg. MS nº 1.9304.0001

Farm. Resp.: Emília Megumi Shigueoka - CRF/PE: 4363

Fabricado por:

Baxalta Manufacturing Sàrl – Neuchatel, Suíça

Ou

Baxalta US IN. – Thousand Oaks, CA - EUA.

Embalado por:

Baxalta Belgium Manufacturing SA – Lessines, Bélgica

Registrado e Importado por:

Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia - HEMOBRÁS

SRTVS, Quadra 701, Bloco O, Sala 146 - Brasília, DF, Brasil.

CEP: 70340-000.

CNPJ 07.607.851/0001-46

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor

Tel.: 0800 28 00 477

E-mail: sac@hemobras.gov.br

www.hemobras.gov.br

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em: 30/06/2023



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
17/07/2015	0630401/15-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2015	0630401/15-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2015	Versão inicial	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.
09/12/2015	1077390/15-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2015	1077390/15-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2015	Dizeres legais	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.
01/03/2018	0157608/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/03/2018	0157608/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/03/2018	Dizeres legais	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.
19/03/2018	0211891/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2018	0211891/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2018	Dizeres legais – retirada da logomarca da empresa Baxter do dispositivo Baxject.	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.
14/02/2019	0140208/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2019	0140208/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2019	O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.

21/05/2020	1598447/20-8	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	21/05/2020	1598447/20-8	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	05/08/2022	Tópico: apresentações Como este medicamento funciona? O que devo saber antes de utilizar este medicamento? Como usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.
18/02/2021	0653169/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2021	0653169/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2021	Quais os males que este medicamento pode me causar? – Adequação à RDC 406/2020	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.
08/06/2022	4272626/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2022	4272626/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2022	O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.

06/09/2022	4656391/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2022	4656391/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2022	Como este medicamento funciona? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.
07/11/2022	4911960/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2022	4911960/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2022	Resultados de eficácia; Características farmacológicas.	VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.
30/06/2023	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2023	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2023	Dizeres legais	VP/VPS	250 UI; 500 UI; 1000 UI; 1500 UI.
						30/06/2023	Resultados de eficácia	VPS	