

# 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-alfaotocogue-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 |
|-------------------------------------------------------|-------|-------|---------|---------|
| <b>Componente Ativo</b>                               | 250UI | 500UI | 1.000UI | 1.500UI |
| Alfaoctocogúe-fator VIII de coagulação (recombinante) |       |       |         |         |
| 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 5mL fornecidos de diluente Hemo-8r 250UI, 500UI, 1.000UI, 1.500UI possuem, respectivamente, as quantidades nominais 50, 100, 200 e 300 UI/mL.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O produto é indicado para a prevenção e controle de episódios hemorrágicos em pacientes 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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo Original Segurança e Eficácia 069901 <sup>1,2</sup>

A segurança, eficácia hemostática, farmacocinética e imunogenicidade do Hemo-8r foram avaliadas em um estudo aberto, duplo-cego, randomizado, cruzado, em 111 indivíduos com idade igual ou superior a 10 anos. O estudo clínico foi conduzido em indivíduos previamente tratados (PTPs com  $\geq 150$  dias de exposição) diagnosticados com hemofilia A moderada a grave (nível de FVIII  $\leq 2\%$  do normal) com  $\geq 10$  anos de idade (20 apresentaram 10 a  $< 13$ , 22 apresentaram 13 a  $< 16$  e 69 apresentaram 16 anos ou mais). Foram excluídos os indivíduos com histórico ou nível detectável de inibidor do FVIII.

Os indivíduos auto administraram o Hemo-8r para profilaxia de rotina ( $\geq 25$  UI/kg de peso corporal, 3-4 vezes por semana) e para o tratamento conforme a demanda de episódios hemorrágicos. Uma avaliação geral da eficácia foi realizada pelo indivíduo (para o tratamento residencial) ou pelo investigador do centro do estudo (para o tratamento sob supervisão médica), utilizando uma escala de excelente, boa, regular ou nenhuma, com base na qualidade da hemóstase atingida com o Hemo-8r para o tratamento de cada novo episódio hemorrágico.

Ao todo, 510 episódios hemorrágicos foram relatados, com média ( $\pm$  DP) de  $6,1 \pm 8,2$  episódios hemorrágicos por indivíduo. Destes 510 episódios, 439 (86%) foram classificados como excelentes ou bons em sua resposta ao tratamento com Hemo-8r, 61 (12%) foram classificados como regulares, 1 (0,2%) foi classificada como sem resposta e, para 9 (2%), a resposta ao tratamento foi desconhecida. Um total de 411 (81%) episódios hemorrágicos foram tratados com uma única infusão, 62 (12%) exigiram 2 infusões, 15 (3%) exigiram 3 infusões e 22 (4%) exigiram 4 ou mais infusões de Hemo-8r para uma resolução satisfatória. Um total de 162 (32%) episódios hemorrágicos ocorreram de forma espontânea, 228 (45%) ocorreram de trauma antecedente e, para 120 (24%) episódios hemorrágicos, a etiologia foi desconhecida.

**Tabela 1: Resultados de Eficácia Hemostática do Estudo 069901**

|                                |                                                                                                                                                               |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>End point</i>               | Resultados em 510 novos episódios hemorrágicos tratados com Hemo-8r 162 (32%) espontâneos, 228 (45%) com trauma antecedente, 120 (24%) etiologia desconhecida |
| Qualidade da hemóstase         | Resposta excelente ou boa: 439 (86%)<br>Resposta regular: 61 (12%)<br>Sem resposta: 1 (0,2%)<br>Resposta desconhecida: 9 (2%)                                 |
| Número de infusões necessárias | Infusão única (1): 411 (81%)<br>Duas (2) infusões 62 (12%)<br>Três (3) infusões 15 (3%)<br>Quatro (4) ou mais infusões 22 (4%)                                |

A taxa de novos episódios hemorrágicos durante o regime profilático de 75 dias de exposição foi calculada em função da etiologia dos episódios hemorrágicos, para 107 indivíduos avaliáveis ( $n = 274$  episódios hemorrágicos). Essas taxas são apresentadas na Tabela 2. A taxa global de novos episódios hemorrágicos no estudo da profilaxia foi de  $0,52 \pm 0,71$ .

**Tabela 2: Taxa de Novos Episódios Hemorrágicos durante a Profilaxia**

| <b>Etiologia do Episódio Hemorrágico</b> | <b>Média (<math>\pm</math> DP) de Novos Episódios Hemorrágicos Indivíduo/ Mês</b> |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Espontâneo                               | $0,34 \pm 0,49$                                                                   |
| Pós-traumático                           | $0,39 \pm 0,46$                                                                   |
| Desconhecido                             | $0,33 \pm 0,34$                                                                   |

#### Estudo de Continuação 060102 <sup>3,4</sup>

Foram coletados dados de segurança e eficácia adicionais (abertos) sobre 82 indivíduos que continuaram com o tratamento após a participação no estudo original de segurança e eficácia. Os episódios hemorrágicos foram tratados com Hemo-8r e o resultado do tratamento foi classificado como excelente, bom, regular ou nenhum, com base na qualidade da hemóstase alcançada. A análise final da eficácia foi conduzida para 81 indivíduos que autoadministraram o Hemo-8r em um regime profilático de rotina, por um período mínimo de 75 dias de exposição.

Ao todo, houve 837 episódios hemorrágicos em 70 dos 81 indivíduos. Os outros 11 indivíduos não

apresentaram nenhum episódio hemorrágico. A resposta ao tratamento com Hemo-8r foi classificada como excelente ou boa para 80,4% de todos os episódios hemorrágicos. A maioria (88%) dos episódios hemorrágicos exigiu apenas 1 ou 2 infusões para obter a hemóstase. Entre os 837 episódios hemorrágicos, 2 (0,3%) não exigiram tratamento (0 infusões), 521 (62,2%) exigiram 1 infusão, 216 (25,8%) exigiram 2 infusões, 23 (2,7%) exigiram 3 infusões e 75 (9,0%) exigiram 4 ou mais infusões. Por etiologia, 45,3% destes eventos hemorrágicos foram secundários ao trauma e 27,7% ocorreram espontaneamente; os outros 27% apresentaram etiologia indeterminada

**Tabela 3: Resultados de Eficácia Hemostática do Estudo 060102**

| <i>End point</i>               | <b>Resultados em 837 novos episódios hemorrágicos tratados com Hemo-8r</b><br>232 (27,7%) espontâneos, 379 (45,3%) com trauma, 226 (27%) de etiologia desconhecida   |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Qualidade da hemóstase         | Resposta excelente ou boa: 673 (80,4%)<br>Resposta regular: 140 (16,7%)<br>Sem resposta: 1 (0,1%)<br>Resposta desconhecida: 23 (2,7%) <sup>a</sup>                   |
| Número de infusões necessárias | Infusão única (1): 521 (62,2%)<br>Duas (2) infusões: 216 (25,8%)<br>Três (3) infusões: 23 (2,7%)<br>Quatro (4) ou mais infusões: 75 (9%)<br>Sem tratamento: 2 (0,3%) |

<sup>a</sup> Dos 23 episódios hemorrágicos na categoria "Desconhecido", 20 de 23 não apresentaram registro de tratamento ou não foi possível discernir a necessidade de tratamento, 2 de 23 em 2 indivíduos não exigiram tratamento, e 1 de 23 foi tratado, em parte, com um produto à base do fator VIII não pertencente ao estudo (agrupado como "desconhecido").

Em um estudo com 53 crianças tratadas anteriormente (pelo menos 50 dias de exposição com diferentes preparações derivadas de plasma e de fator VIII de coagulação recombinante) com idade inferior a 6 anos (24 dos quais possuíam < 3 anos), 430 episódios hemorrágicos em 47 crianças foram registrados. Cinquenta e sete (13,3%) destes episódios não exigiram infusão; em 345 das hemorragias tratadas (93,8%) a eficácia de Hemo-8r foi avaliada como excelente ou boa, em 18 (4,9%) como moderada, e para 5 (1,4%) episódios não existem dados disponíveis.

A profilaxia padrão (n = 21; 25 – 50UI/kg, 3 – 4 x/semana) em relação à profilaxia modificada (n = 37) apresentou uma taxa anual de hemorragias de 4 (mediana) em comparação com um regime “sob demanda” (n = 5) com 24 hemorragias (mediana). Em 89% dos 368 episódios hemorrágicos tratados, 1 ou 2 injeções foram suficientes (duração de ≤ 5 minutos) para alcançar a hemostasia. Além disso, em 7 procedimentos cirúrgicos geralmente de pequeno porte em 7 pacientes, a eficácia intraoperatória e pós-operatória foi satisfatória. Em uma duração média de exposição de 156 dias, o inibidor não foi detectado em qualquer destas 53 crianças tratadas.

#### Estudo do Tratamento Perioperatório 069902<sup>3,5</sup>

A segurança e eficácia do Hemo-8r para o tratamento perioperatório foram investigadas em 59 indivíduos com hemofilia A grave ou moderadamente grave (fator VIII  $\leq 2\%$ ), com idades entre 7 a 65 anos (3 apresentaram 7 a  $< 13$ , 6 apresentaram 13 a  $< 16$  e 50 apresentaram  $\geq 16$ ). Um indivíduo optou por não se submeter à cirurgia planejada. Assim, 58 indivíduos foram submetidos a 65 procedimentos cirúrgicos, dentre os quais 6 indivíduos realizaram mais de 1 procedimento cada. Um sujeito foi retirado durante o período pós-operatório, portanto, 57 indivíduos concluíram o estudo. Dos 65 procedimentos, 22 em 22 indivíduos foram classificados como de grande porte, 35 em 28 indivíduos foram classificados como de pequeno porte e 8 em 8 indivíduos foram odontológicos.

Antes da cirurgia, os indivíduos receberam uma dose de ataque pré-operatória, destinada a aumentar o nível plasmático do fator VIII para 60% a 100% do normal, para os procedimentos odontológicos, ou 80% a 120% do normal, para todos os demais procedimentos cirúrgicos. Durante a cirurgia, os indivíduos receberam terapia de reposição por bolus (47 procedimentos) ou infusão contínua (18 procedimentos). Para infusão contínua, a taxa inicial foi de 4 UI/kg/h para os indivíduos com idade de  $> 12$  anos e 5 UI/kg/h para indivíduos de 5 a 12 anos de idade. Após a alta hospitalar, os indivíduos continuaram a receber o Hemo-8r para o controle da hemostase, conforme prescrito pelo investigador, por até 6 semanas para os procedimentos ortopédicos de grande porte e até 2 semanas para todos os demais procedimentos.

A eficácia intraoperatória foi classificada como excelente ou boa (a perda sanguínea intraoperatória excelente foi inferior à esperada para o tipo de procedimento realizado; a perda sanguínea intraoperatória boa foi conforme a esperada para o tipo de procedimento realizado) para 61 (93,9%) dos 65 procedimentos; a classificação não foi realizada para 3 procedimentos, sendo desconhecida para 1 procedimento. A eficácia pós-operatória foi classificada como excelente ou boa para 62 (95,4%) dos 65 procedimentos; a avaliação era desconhecida para 2 procedimentos e não foi feita para 1 procedimento. Dos 24 procedimentos que exigiram drenos cirúrgicos, as avaliações da eficácia no momento da remoção do dreno foram classificadas como excelentes ou boas para 20 (83,3%) procedimentos e regulares (a perda sanguínea intraoperatória regular foi superior à esperada para o tipo de procedimento executado) para 2 (8,3%) procedimentos; a classificação foi desconhecida para 1 procedimento e não foi realizada para 1 procedimento. Ambos os procedimentos que exigiram drenos cirúrgicos com classificações regulares foram cirurgias ortopédicas de grande porte.

**Tabela 4: Resultados de Eficácia Hemostática do Estudo 069902**

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>End point</i>                                                         | Resultados em 58 indivíduos submetidos a 65 procedimentos cirúrgicos durante o tratamento com Hemo-8r (57 indivíduos concluíram o estudo) (22 procedimentos de grande porte, 35 de pequeno porte, 8 odontológicos)<br>24 avaliações realizadas no momento da remoção do dreno |
| Qualidade da hemostase intra pós-operatória                              | Avaliação intraoperatória:<br>Excelente ou boa: 61 de 65 (93,9%)<br>Avaliação pós-operatória:<br>Excelente ou boa: 62 de 65 (95,4%)                                                                                                                                           |
| Controle da hemorragia no local do dreno cirúrgico no momento da remoção | Excelente ou bom: 20 de 24 (83,3 %)<br>Regular: 2 (8,3%)<br>Desconhecido: 1<br>Nenhum: 1                                                                                                                                                                                      |

#### Estudo da Profilaxia de Rotina 060201<sup>3,6</sup>

Em um estudo clínico multicêntrico, aberto, prospectivo, randomizado, controlado, pós-comercialização do uso de Hemo-8r em dois regimes profiláticos de tratamento, em comparação ao tratamento conforme a demanda, 53 pacientes de 7 a 65 anos de idade com hemofilia A grave a moderadamente grave (nível de FVIII < 2 UI/dL) foram analisados no grupo de acordo com o protocolo. Os indivíduos foram tratados, inicialmente, por 6 meses de terapia conforme a demanda e, em seguida, randomizados para 12 meses de um regime profilático padrão (20-40 UI/kg a cada 48 horas) ou regime profilático direcionado pela PK (20-80 UI/kg a cada 72 horas). Todos os indivíduos apresentaram histórico de, pelo menos, 8 episódios de hemorragia articular por ano ao entrar no estudo clínico. Cada sujeito do grupo de acordo com o protocolo aderiu a > 90% do número prescrito de infusões profiláticas; nenhum sujeito no estudo clínico ultrapassou o limite superior de 110% do número prescrito de infusões profiláticas.

A equação utilizada para determinar a dose do produto, ajustada pelo peso, utilizado no grupo da profilaxia direcionada pela PK, calculada a partir dos valores de recuperação incremental e meia-vida do participante individualmente, para atingir um nível mínimo  $\geq 1$  IU/dL no intervalo entre as administrações de 72 horas, é definida a seguir:

$$D_i = (2)^{72/t_i} / r_i \text{ (i é o indivíduo)}$$

D = dose alvo de FVIII (UI/kg) que garante que um nível mínimo  $\geq 1$  IU/dL seja atingido após 72 horas

r = Recuperação incremental do FVIII-(UI/dL / UI/kg) determinada pela análise PK do indivíduo

t = Meia-vida do FVIII (horas) determinada pela análise PK do indivíduo

A mediana da taxa de sangramento anual durante o período de terapia conforme a demanda foi de 44 sangramentos por indivíduo por ano, em comparação a 1 sangramento por indivíduo por ano durante qualquer regime profilático, o que foi uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Vinte e dois de 53 (42%) indivíduos não apresentaram nenhum episódio de sangramento durante a profilaxia por um ano. Embora não tenha havido nenhuma diferença estatisticamente significativa na frequência de sangramento observada entre os dois regimes profiláticos estudados, o estudo clínico não apresentou poder para demonstrar equivalência na taxa de sangramento entre os dois grupos de profilaxia.

**Tabela 5: Taxa de Sangramento Anual de Profilaxia em Comparação ao Tratamento Conforme a Demanda**

| Parâmetros Clínicos                                        | Conforme a Demanda (n=53) | Profilaxia Padrão (n=30) | Profilaxia Direcionada pela PK (n=23) | Profilaxia Padrão ou Direcionada pela PK (n=53) |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Taxa de Sangramento Anual (ABR) Mediana (IQR) <sup>1</sup> | 44,0 (20,8)               | 1,0 (2,1)                | 1,0 (4,1)                             | 1,0 (4,1)                                       |
| ABR Articular Mediana (IQR) <sup>1</sup>                   | 38,7 (24,8)               | 0,5 (2,0)                | 1,0 (4,1)                             | 1,0 (2,1)                                       |
| ABR Não Articular Mediana (IQR) <sup>1</sup>               | 4,0 (11,9)                | 0,0 (0,0)                | 0,0 (0,0)                             | 0,0 (0,0)                                       |
| ABR Espontânea Mediana (IQR) <sup>1</sup>                  | 32,0 (26,8)               | 0,0 (1,9)                | 0,0 (2,0)                             | 0,0 (1,9)                                       |
| ABR Traumática Mediana (IQR) <sup>1</sup>                  | 11,5 (17,2)               | 0,0 (1,0)                | 1,0 (1,0)                             | 0,0 (1,0)                                       |

<sup>1</sup>Varição interquartis (IQR) é definida como a diferença entre o 75º percentil (3º quartil) e o 25º percentil (primeiro quartil).

As taxas de sangramento anualizadas por categoria de idade durante os regimes de profilaxia sob demanda e padrão ou conduzidos por PK são apresentadas na Tabela 6.

**Tabela 6: Taxa de Sangramento Anualizada por Faixa Etária e Qualquer Profilaxia versus Conforme a Demanda (de Acordo com o Protocolo)**

| Faixa Etária                                                                    | Sob Demanda |         |                                                |         |                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 | N           | Mediana | Porcentagem de indivíduos com zero sangramento | Mediana | Porcentagem de indivíduos com zero sangramento                                     |
| <b>Crianças (<math>\geq 7</math> a <math>&lt; 12</math> anos de idade)</b>      | 3           | 5,2     | 33%                                            | 44,0    | Todos os indivíduos apresentaram sangramento durante a terapia conforme a demanda. |
| <b>Adolescentes (<math>\geq 12</math> a <math>&lt; 16</math> anos de idade)</b> | 4           | 5,0     | 25%                                            | 58,0    |                                                                                    |
| <b>Adultos (<math>\geq 16</math> anos de idade ou mais)</b>                     | 46          | 1,0     | 43%                                            | 44,7    |                                                                                    |
| <b>Todos os Indivíduos</b>                                                      | 53          | 1,0     | 42%                                            | 44,0    |                                                                                    |

#### Indução da Tolerância Imunológica

Os dados sobre a indução da tolerância imunológica (ITI) em pacientes com inibidores foram coletados em um total de 85 indivíduos. 11 PUPs pediátricos (estudo de PUP 060103), 30 indivíduos pediátricos a partir da revisão do quadro retrospectivo (estudo 060703) e 44 indivíduos pediátricos e adultos dos quais 36 concluíram a terapia de ITI (Estudo de Segurança Pós-autorização - PASS-INT-004) foram documentados com o tratamento de ITI. Nos pacientes em que a tolerância imunológica foi alcançada, os sangramentos foram prevenidos ou controlados com Hemo-8r, e os pacientes continuaram com o tratamento profilático com Hemo-8r como terapia da manutenção.<sup>7,8,9,10</sup>

1. HEMO-8R (rAHF-PFM) Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Version Date: 05 APR 17.
2. HEMO-8R Full Clinical Study Report 069901. 05 JUN 2002.
3. Saenko E L, Ananyeva N M, Tuddenham E G D, and Kemball-Cook G; Factor VIII – Novel Insights into Form and Function. Brit J Haematol 2002; 119: 323-331.
4. HEMO-8R Full Clinical Study Report 060102. 15 MAR 2006
5. HEMO-8R Full Clinical Study Report 069902. 23 OCT 2005
6. HEMO-8R Full Clinical Study Report 060201. 09 DEC 2010
7. HEMO-8R Full Clinical Study Report 060103. 23 FEB 2011
8. HEMO-8R Full Clinical Study Report 060703. 22 FEB 2010
9. HEMO-8R Full Clinical Study Report (PASS-INT-004). 09 OCT 2015
10. HEMO-8R Module 2.5 Clinical Overview and Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. 05 MAR 2018

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### 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 às daquelas 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 insulto traumático, 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 4.520 – 11.300UI/mg de proteína.

Hemo-8r é uma preparação estéril, apirrogênica 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.

#### Propriedades Farmacocinéticas

Todos os estudos farmacocinéticos com Hemo-8r foram conduzidos em pacientes com hemofilia A grave ou moderada (atividade de fator VIII  $\leq$  2%).

Ao todo, 260 indivíduos forneceram os parâmetros PK que foram incluídos no conjunto total da análise PK. Deste conjunto de análise, 208 indivíduos forneceram os parâmetros PK incluídos no conjunto de análise da PK de acordo com o protocolo. As categorias destas análises para lactentes (1 mês a < 2 anos de idade), crianças (2 a < 12 anos de idade), adolescentes (12 a < 16 anos de idade) e adultos (16 anos de idade ou mais) foram utilizadas para resumir os parâmetros PK, onde a idade foi definida como a idade no momento da infusão de PK.

| Tabela 7: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos de Hemo-8r por faixa etária |                                                    |                                         |                                              |                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Parâmetro PK<br>(média $\pm$ Desvio padrão<br>[DP])                          | Crianças pequenas (1<br>mês até < 2 anos)<br>n = 7 | Crianças<br>(2 até < 12 anos)<br>n = 56 | Adolescentes<br>(12 até < 16 anos)<br>n = 35 | Adultos <sup>a</sup><br>(16 anos e superior) n<br>= 162 |
| AUC total (UI * h/dL)                                                        | 1240 $\pm$ 330                                     | 1263,40 $\pm$<br>470,90                 | 1300 $\pm$<br>469                            | 1554,88 $\pm$<br>507,92                                 |
| Recuperação incremental ajustada na<br>Cmax (UI/dL por UI/kg) <sup>b</sup>   | 2,07 $\pm$ 0,54                                    | 1,91 $\pm$ 0,50                         | 2,05 $\pm$<br>0,49                           | 2,23 $\pm$ 0,61                                         |

|                                                           |              |               |              |                |
|-----------------------------------------------------------|--------------|---------------|--------------|----------------|
| Meia-vida (h)                                             | 8,67 ± 1,43  | 10,22 ± 2,72  | 12,0 ± 2,92  | 12,96 ± 4,02   |
| Concentração máxima de plasma após infusão - Cmax (UI/dL) | 104 ± 27     | 97,16 ± 27,13 | 103 ± 25     | 112,35 ± 30,27 |
| Tempo médio de permanência (h)                            | 10,42 ± 2,54 | 12,87 ± 3,70  | 14,89 ± 4,61 | 16,37 ± 5,80   |
| Volume de distribuição no estado estacionário (dL/kg)     | 0,43 ± 0,10  | 0,55 ± 0,15   | 0,60 ± 0,14  | 0,55 ± 0,17    |
| Clearance (mL/kg*h)                                       | 4,26 ± 1,00  | 4,53 ± 1,51   | 4,21 ± 1,16  | 3,56 ± 1,21    |

<sup>a</sup> Avaliação de PK de 162 indivíduos

<sup>b</sup> Calculada como (Cmax - fator VIII basal) dividida pela dose em UI/kg, em que: Cmax é a medida máxima do fator VIII pós-infusão.

## Crianças

Não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as faixas etárias observadas em adultos (16 anos ou mais em comparação com 18 anos ou mais). Entre as crianças (2 até <12 anos), as crianças mais velhas (5 até <12 anos) apresentaram valores mais elevados do que as crianças mais jovens (2 até < 5 anos) nos parâmetros farmacocinéticos AUC total, recuperação incremental na Cmax,  $t_{1/2}$ , Cmax e tempo de retenção médio. O parâmetro farmacocinético Vss foi semelhante para ambos os subgrupos de crianças e o CI foi menor em crianças mais velhas (5 até < 12 anos) do que em crianças mais jovens (2 até < 5 anos).

A recuperação corrigida e a meia-vida foram inferiores em cerca de 20% do que nos adultos.

Atualmente, não existem dados sobre a farmacocinética de Hemo-8r em pacientes não tratados anteriormente.

## Absorção

Consulte a tabela 7 acima para um resumo da recuperação, AUC e Vss ajustadas nas populações de crianças pequenas, crianças, adolescentes e adultos.

## Distribuição

Quando infundido em um paciente hemofílico, o Hemo-8r liga-se ao fator de von Willebrand endógeno na circulação do paciente. O complexo do fator VIII/fator de von Willebrand é distribuído primariamente no espaço intravascular.

## Metabolismo

Não se aplica.

## Eliminação

O clearance do fator VIII é mediado por receptores vasculares, incluindo proteínas relacionadas ao receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LPR) e proteoglicanos de sulfato de heparina (HSPGs), por mecanismos que não foram totalmente elucidados.

## Estudos não clínicos

### Toxicologia Reprodutora

Não foram realizados estudos reprodutivos em animais. Devido à resposta imunológica a proteínas heterólogas em animais, após a administração repetida e devido ao risco de reações de incompatibilidade baseadas numa reação de antígeno-anticorpo, os estudos da toxicidade reprodutora e do desenvolvimento não seriam representativos da situação em humanos.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **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), parestesias, erupção cutânea, rubor, edemas de face, urticária e prurido. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reação de hipersensibilidade do tipo imediata, tais como erupção cutânea, prurido, urticária generalizada, angioedema, hipotensão (por exemplo, tontura (sensação de desequilíbrio) ou síncope), choque e desconforto respiratório agudo (por exemplo, opressão torácica, sibilância). 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) ao 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 casos raros, 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 e etnia), que se acredita representarem os fatores de risco mais significativos para a formação do 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**

Caso um acesso venoso central seja necessário, atenção deve ser dada às complicações, por exemplo, infecções locais, bacteremia e trombose do cateter.

### **Eventos cardiovasculares**

Em pacientes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapia de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

### **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 do Hemo-8r nessa 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.

### **Efeito sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas**

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

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não são conhecidas interações do produto com outros medicamentos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO 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.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### 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 e incolor. Não administre se forem encontradas matéria particulada ou descoloração ou turbidez, contate o Serviço de Atendimento ao Consumidor da Hemobrás.

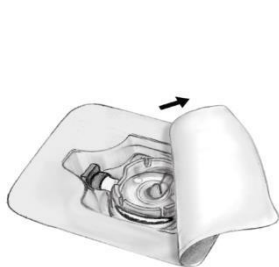
### Modo de usar

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 a 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 BAXJECTII, 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 BAXJECTII.
6. Agora, girar o sistema, que consiste do BAXJECTII 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 Hemo-8r esteja completamente dissolvido, caso contrário a substância ativa ficará retida ao passar através do filtro de BAXJECTII.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**



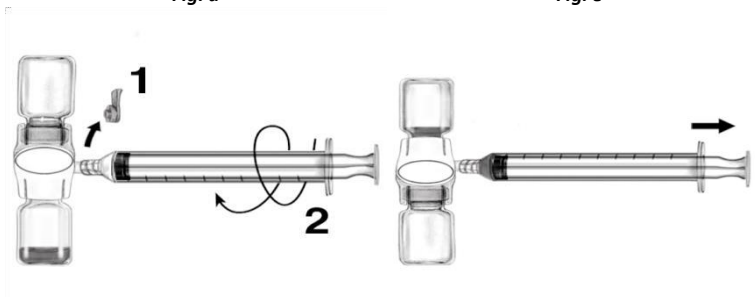
**Administração: usar técnica asséptica.**

Se a solução e o recipiente permitirem, os medicamentos parenterais 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 BAXJECTII. **NÃO DEIXAR AR DENTRO DA SERINGA:** Conectar a seringa ao BAXJECTII (Fig. d).
2. Virar o sistema (como 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.

**Fig. d**

**Fig. e**



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 se esperar 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 40Kg. Nesta situação, a dose apropriada seria  $70\text{UI/dL} \times \{[2\text{UI/dL}] / [\text{UI/Kg}]\} \times 40\text{Kg} = 1400\text{UI}$ .
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 alto título de inibidores de 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 8                                                                                      |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 40UI 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 50UI 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 de tempo (por exemplo, finais de semana).

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

| Tabela 9<br>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<br>(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.                                     |

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### 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 (ADR) 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 neonatos (0 a < 1 mês de idade), 30 ADRs 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<sup>a</sup>

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.

|                                                          | <b>Reação adversa</b>                                                                                                   | <b>Frequência</b> |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Infecções e infestações</b>                           | influenza, laringite                                                                                                    | Incomum           |
| <b>Sistemas circulatório e linfático</b>                 | inibição ao fator VIII <sup>b</sup> (PTP <sup>c</sup> )                                                                 | Incomum           |
|                                                          | inibição ao fator VIII <sup>b</sup> (PUP <sup>c</sup> )                                                                 | Muito comum       |
|                                                          | linfangite                                                                                                              | Incomum           |
| <b>Coração</b>                                           | palpitações                                                                                                             | Incomum           |
| <b>Sistema nervoso</b>                                   | cefaleia                                                                                                                | Comum             |
|                                                          | tontura (sensação de desequilíbrio), alteração do paladar, enxaqueca, capacidade restrita de memória, tremor, síncope   | Incomum           |
| <b>Olhos</b>                                             | inflamação ocular                                                                                                       | Incomum           |
| <b>Sistema vascular</b>                                  | rubor, hematoma, palidez                                                                                                | Incomum           |
| <b>Sistema respiratório</b>                              | dispneia                                                                                                                | Incomum           |
| <b>Distúrbios gastrointestinais</b>                      | diarreia, náusea, dor abdominal superior, vômito                                                                        | Incomum           |
| <b>Pele</b>                                              | hiper-hidrose, prurido, erupção cutânea, urticária                                                                      | Incomum           |
| <b>Distúrbios gerais e reações no local de aplicação</b> | febre                                                                                                                   | Comum             |
|                                                          | dor torácica, desconforto torácico, edema periférico, calafrios, sensação anormal, hematoma no local da punção vascular | Incomum           |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Investigações</b>                                                     | 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 |
| <b>Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos relacionados</b> | complicações após o tratamento, hemorragia após o tratamento, reação no local de administração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Incomum |

<sup>a</sup> Reações adversas são definidas como todas as reações adversas relacionadas ao produto experimental: 93.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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 diagnosticados com hemofilia A grave a moderadamente grave (FVIII  $\leq$  2%) foram admitidos em estudos que exigiam exposição prévia ao Hemo-8r de no mínimo 150 dias em adultos e crianças mais velhas e de no mínimo 50 dias em crianças menores de 6 anos de idade, sendo, crianças com idade entre, ( $\leq$  2 anos até < 12 anos), adolescentes ( $\leq$  12 anos até < 16 anos) e adultos (idade:  $\geq$  16 anos). Dentre esses pacientes, apenas um indivíduo apresentou título baixo de inibidor após exposição diária ao Hemo-8r de 26 dias (2,4 UB no ensaio Bethesda modificado). Os testes de inibidor 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, fadiga, 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, prurido, 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), parestesias, erupção cutânea, rubor, edemas de face, urticária e prurido.

#### **Crianças e adolescentes**

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam os mesmos que em adultos.

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.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

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

#### **DIZERES LEGAIS:**

Registro: 1.9304.0001

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

#### **Produzido por:**

Baxalta Manufacturing Sàrl – Neuchatel, Suíça.

Ou

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

#### **Embalado por**

Hemobras – Goiana, Pernambuco.

Ou

Baxalta Belgium Manufacturing SA – Lessines, Bélgica.

#### **Importado e Registrado por:**

Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia - HEMOBRÁS

SRTVS, Quadra 701, Bloco O, Sala 140.

Brasília, DF, Brasil.

CEP: 70340-000.

CNPJ 07.607.851/0001-46

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor

Tel.: 08002800477

E-mail: [sac@hemobras.gov.br](mailto:sac@hemobras.gov.br)

[www.hemobras.gov.br](http://www.hemobras.gov.br)

**Uso restrito a estabelecimentos de saúde.**

**Uso sob prescrição.**

**Venda proibida ao comércio.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em:**



**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;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>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;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>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;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>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;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>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?<br>Como devo usar este medicamento?<br>Quais males que este medicamento pode me causar? | VP               | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |
|                               |                  |                                                                                   |                                              |                  |                                                                                   |                   | Advertências e Precauções; Posologia e Modo de Usar e Reações Adversas.                                                                  | VPS              |                                            |

|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |                                            |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------|
| 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 | Apresentações;<br>Como este medicamento funciona?<br>O que devo saber antes de utilizar este medicamento?<br>Como usar este medicamento?<br>Quais os males que este medicamento pode me causar?<br>O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? | VP  | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |
|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            | Apresentações, Resultado e Eficácia, Características farmacológicas, Advertências e Precauções, Posologia e Modo de Usar, Reações Adversas e Superdose.                                                                                                                                 | VPS |                                            |
| 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  | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |
|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            | Reação Adversa – adequação a RDC 406/2020                                                                                                                                                                                                                                               | VPS |                                            |
| 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?<br>Como devo usar este medicamento?                                                                                                                                                                                                    | VP  | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |
|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            | Advertências e Precauções; Posologia e Modo de Usar.                                                                                                                                                                                                                                    | VPS |                                            |

|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            |                                                                                                                                                                                                             |     |                                            |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------|
| 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?<br>Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?<br>O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP  | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |
|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            | Resultados de eficácia;<br>Características farmacológicas;<br>Advertências e precauções;<br>Cuidados de armazenamento do medicamento;<br>Reações Adversas.                                                  | VPS |                                            |
| 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;<br>Características farmacológicas.                                                                                                                                                  | VPS | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |

|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            |                                                                                                      |        |                                            |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|
| 30/06/2023 | 0672946/23-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/06/2023 | 0672946/23-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/06/2023 | Dizeres legais                                                                                       | VP/VPS | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |
|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            | Resultados de eficácia                                                                               | VPS    |                                            |
| 07/10/2024 | 1374861/24-3 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/10/2024 | 1374861/24-3 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/10/2024 | Dizeres legais – adequação à RDC 768/2022.                                                           | VP/VPS | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |
|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            | Características farmacológicas/ Propriedades farmacodinâmicas                                        | VPS    |                                            |
|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            | Como este medicamento funciona? / Propriedades Farmacodinâmicas                                      | VP     |                                            |
| 03/07/2025 | 0877014/25-6 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/07/2025 | 0877014/25-6 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/07/2025 | Advertências e Precauções Reações adversas                                                           | VPS    | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |
|            |              |                                                                                   |            |              |                                                                                   |            | O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP     |                                            |
| 08/10/2025 | 1340482/25-8 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/10/2025 | 1340482/25-8 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/10/2025 | Dizeres legais                                                                                       | VP/VPS | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |
| 16/10/2025 |              | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 16/10/2025 |              | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 16/10/2025 | Dizeres legais                                                                                       | VP/VPS | 250 UI;<br>500 UI;<br>1000 UI;<br>1500 UI. |