

FATOR VIII DE COAGULAÇÃO HEMOBRÁS

EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA

HEMOBRÁS

PÓ LIOFILIZADO

**250 UI
500 UI
1000 UI**

FATOR VIII DE COAGULAÇÃO HEMOBRÁS

fator VIII de coagulação

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FATOR VIII DE COAGULAÇÃO HEMOBRÁS

fator VIII de coagulação

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

APRESENTAÇÕES

Fator VIII de Coagulação Hemobrás 250 UI: pó liofilizado + diluente x 5 ml + conjunto para reconstituição e administração.

Fator VIII de Coagulação Hemobrás 500 UI: pó liofilizado + diluente x 10 ml + conjunto para reconstituição e administração.

Fator VIII de Coagulação Hemobrás 1000 UI: pó liofilizado + diluente x 10 ml + conjunto para reconstituição e administração.

USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO

Potência:

Fator VIII de Coagulação Hemobrás 250 contém 250 UI de fator VIII de coagulação humana, em forma de pó liofilizado para uso intravenoso, correspondente a um conteúdo proteico $\leq 5,5$ mg, a ser reconstituído em 5 ml de água para injetáveis.

Fator VIII de Coagulação Hemobrás 500 contém 500 UI de fator VIII de coagulação humana, em forma de pó liofilizado para uso intravenoso, correspondente a um conteúdo proteico ≤ 11 mg, a ser reconstituído em 10 ml de água para injetáveis.

Fator VIII de Coagulação Hemobrás 1000 contém 1000 UI de fator VIII de coagulação humana, em forma de pó liofilizado para uso intravenoso, correspondente a um conteúdo proteico ≤ 22 mg, a ser reconstituído em 10 ml de água para injetáveis.

Atividade específica: e

Atividade Específica: ≥ 100 UI/mg de proteína

Cada frasco-ampola de Fator VIII de Coagulação Hemobrás contém:

Excipiente	Fator VIII de Coagulação Hemobrás 250 UI	Fator VIII de Coagulação Hemobrás 500 UI	Fator VIII de Coagulação Hemobrás 1000 UI
Citrato de sódio	14,7 mg	29,4 mg	29,4 mg
Cloreto de sódio	33 mg	66 mg	66 mg
Cloreto de cálcio	0,7 mg	1,5 mg	1,5 mg
Glicina	45 mg	90 mg	90 mg

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Profilaxia e tratamento de hemorragias decorrentes da deficiência congênita ou adquirida de fator VIII da coagulação humana, conhecida como hemofilia A e tratamento de pacientes hemofílicos com anticorpos contra o fator VIII (inibidores).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

As porcentagens da prevenção/cura contra tratamento de controle não podem ser fornecidas para nossos produtos. A justificativa para tal concentra-se no fato de que todos os estudos foram não-controlados. No entanto, critérios objetivos foram usados para a taxa de eficácia, níveis dos fatores de coagulação e parâmetros derivados. Adicionalmente, o tratamento de um grupo controle com produtos de referência padronizados (outros além do tratamento de fator de coagulação regular) podem submeter pacientes hemofílicos a riscos desnecessários de desenvolvimento de inibidores.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O Fator VIII de Coagulação Hemobrás é um complexo concentrado de duas moléculas: o fator VIII (FVIII) e o fator de von Willebrand (FvW) da coagulação sanguínea, com diferentes funções fisiológicas. O fator VIII é responsável pela atividade de coagulação; como cofator do fator IX, ele acelera a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado promove a conversão da protrombina em trombina, que por sua vez converte o fibrinogênio em fibrina e então o coágulo se forma.

A atividade do fator VIII é bastante reduzida em pacientes com hemofilia A, e por isso a terapia de substituição é necessária.

Propriedades Farmacocinéticas

O concentrado de fator VIII humano é um componente normal do plasma humano, e atua tal qual a molécula fisiológica. Após a infusão do produto, cerca de 2/3 a 3/4 de fator VIII permanece na circulação. Os níveis plasmáticos de fator VIII devem estar entre 80 e 120 % da atividade prevista.

A atividade decai através de um modelo bifásico exponencial. Na fase inicial, a distribuição entre os compartimentos intravascular e os outros compartimentos ocorre com meia vida de eliminação de 3 a 6 horas. Na fase subsequente, que é a fase lenta, e reflete o consumo de fator VIII, a meia vida varia de 8 a 20 horas, com uma média de 12 horas. Esta é a meia vida que corresponde a meia vida biológica.

Segurança viral

Durante o processo de fabricação do Fator VIII de Coagulação Hemobrás, o produto passa por dois processos de inativação viral: método SD, que consiste no tratamento com uma mistura de solvente, o tri-n-butilfosfato (TNBP), e detergente, o polisorbato 80 (Tween 80), e o tratamento com calor. Estes métodos são válidos para inativação de vírus com e sem envelope lipídico, eficaz contra o HIV 1 e 2, HAV, HBV e o HCV. A mistura solvente/detergente (SD) é removida posteriormente durante o processo de purificação. Estudos toxicológicos realizados com a mistura SD não apresentaram efeitos tóxicos em animais de laboratório. Não foi observado potencial mutagênico para nenhuma das duas substâncias utilizadas no tratamento SD.

O plasma utilizado na produção de Fator VIII de Coagulação Hemobrás é testado para os anticorpos anti-HIV- 1/2 e anti-HCV, para o antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg) e para o material genômico de HCV (PCR-HCV). São utilizadas apenas doações de plasma e pools de plasma testados e negativos para estes vírus.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Fator VIII de Coagulação Hemobrás não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a quaisquer dos componentes da fórmula. Este medicamento não contém fator de von Willebrand em quantidades farmacologicamente eficazes e, portanto, não é indicada na doença de von Willebrand.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como para qualquer proteína derivada do plasma humano para uso intravenoso, são possíveis reações de hipersensibilidade do tipo alérgico. O produto contém quantidades residuais de outras proteínas além do fator VIII. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas, urticária generalizada, sensação de opressão torácica, respiração ruidosa, hipotensão e anafilaxia. Na presença de qualquer destes sintomas, deve-se interromper a infusão imediatamente. Em caso de choque devem ser seguidas as recomendações em vigor para o tratamento do choque.

A formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) é uma complicação conhecida no tratamento de pessoas com hemofilia A. Estes inibidores são invariavelmente imunoglobulinas IgG contra a atividade pro-coagulante do fator VIII e a sua quantificação apresenta-se em Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado à exposição ao FVIII, sendo mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição mas continua ao longo da vida, embora o risco seja incomum. Se os níveis plasmáticos de atividade do fator VIII esperados não forem atingidos, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose apropriada, deve ser realizado um teste laboratorial para detecção e presença de inibidores do fator VIII.

Paciente

Existem artigos publicados que demonstram a correlação entre a ocorrência de inibidores e reações alérgicas. Neste caso, todos os pacientes que experimentem uma reação alérgica devem ser avaliados quanto à presença de inibidores. Deve ser levado em conta que pacientes com inibidores ao fator VIII podem apresentar um risco acrescido de reação anafilática numa subsequente administração de fator VIII. Devido ao risco de reação alérgica, os tratamentos iniciais com fator VIII devem, a critério do médico, ser realizados sob observação e onde cuidados clínicos para o tratamento de reações alérgicas estejam disponíveis.

Em pacientes com níveis elevados de inibidores, a terapia com fator VIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. O tratamento desses pacientes deve ser dirigido por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores do fator VIII.

A seleção de doadores, a análise das doações individuais e pools plasmáticos para marcadores específicos de infecções e a inclusão no processo de fabricação de etapas de remoção/inativação viral efetivas, constituem medidas padrão na prevenção de infecções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. No entanto, quando se administra estes medicamentos, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída. Isto também se aplica aos vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogênicos. As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados como HIV, HBV e o HCV e para o vírus sem envelope HAV. As medidas referidas podem ter um valor limitado contra vírus sem envelope como o parvovírus B19. A infecção por parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infecção fetal) e em indivíduos com imunodeficiências ou eritropoiese aumentada (ex. anemia hemolítica).

Deve ser considerada a vacinação apropriada (hepatite A e B) dos doentes que recebem regular/repetidamente concentrados de FVIII derivados do plasma humano.

Recomenda-se que, a cada administração de Fator VIII de Coagulação Hemobrás, seja registrado o nome e número de lote do produto para manter a rastreabilidade entre o paciente e o produto.

Gravidez e lactação

A segurança de uso de Fator VIII de Coagulação Hemobrás em mulheres grávidas ou amamentando não foi estabelecida em estudos clínicos controlados. Estudos de reprodução em animais de laboratório não foram conduzidos até o momento. Por isso, recomenda-se a administração de Fator VIII de Coagulação Hemobrás durante a gravidez e lactação humana somente se claramente indicado.

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

Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não há nenhuma indicação de que o produto prejudique a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Eventos Cardiovasculares

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

Complicações relacionadas ao uso de Cateteres

Se um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) for necessário, o risco de complicações relacionadas ao DAVC, incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local do cateter, deve ser considerado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não existe recomendação especial de dosagem para idosos e outras categorias de risco.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações do fator VIII de coagulação humana com outros medicamentos. Entretanto, Fator VIII de Coagulação Hemobrás não deve ser combinado com outros medicamentos durante a infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (entre +2°C e +8°C). Não congelar. Manter o produto dentro da embalagem original para proteger da luz. A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente, uma única vez. A solução remanescente e o material utilizado devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. Não congelar.

Prazo de validade: 36 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto do Fator VIII de Coagulação Hemobrás:

Pó: sólido friável branco ou amarelado.

Solução reconstituída: transparente ou levemente opalescente, incolor ou levemente brilhante.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

1. Retirar o produto da refrigeração até que os frascos do pó liofilizado e da água para injetáveis atinjam a temperatura ambiente, mantendo os frascos fechados. Manter essa temperatura durante a reconstituição do liofilizado. Se for utilizado o banho-maria para o aquecimento, deve-se ter cuidado em evitar o contato das tampas com a água. A temperatura do banho não deve exceder 37°C.
2. Remover a tampa do frasco do liofilizado e do diluente de forma a expor as rolhas de borracha. Limpar as rolhas com as compressas de algodão embebidas com álcool para assepsia.
3. Remover a cobertura protetora do lado mais curto da agulha de dupla extremidade, tomando cuidado para não tocar a extremidade da agulha exposta. Perfurar com a agulha o centro da rolha de borracha do frasco do diluente, de modo que a agulha fique bem visível dentro do frasco.
4. Remover a cobertura protetora do lado mais longo da agulha de dupla extremidade, tomando cuidado para não tocar na extremidade exposta. Segurar o frasco do diluente de cabeça para baixo, verticalmente, sobre o frasco do liofilizado, e rapidamente perfurar com a agulha o centro da rolha do frasco do liofilizado. O vácuo existente dentro do frasco que contém o liofilizado permite que o diluente passe para esse recipiente.
5. Remover a agulha de dupla extremidade do frasco do liofilizado e, vagarosamente, girar o frasco até o liofilizado se dissolver completamente. Não agitar. O tempo de reconstituição é inferior a 10 minutos, à temperatura ambiente.

O produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Toda solução remanescente deve ser descartada.

Não utilizar se o liofilizado não se dissolver completamente, ou se a solução apresentar turvação. A solução poderá apresentar-se opalescente.

O produto reconstituído não pode ser refrigerado!

Cuidados na administração

Após a reconstituição, utilizar a agulha com filtro para perfurar a rolha do frasco do liofilizado, que contém a solução.

Injetar ar no frasco e aspirar a solução com a seringa. Sempre que se aspirar a solução para a seringa, a agulha com filtro deve ser utilizada. Essa agulha só deve ser utilizada uma vez. A velocidade de infusão deve ser de 2 a 3 ml/minuto.

Como medida de precaução, o pulso do paciente deve ser monitorado antes e durante a administração do produto. Se ocorrer aumento significativo da pulsação, a velocidade de infusão deve ser reduzida ou mesmo interrompida.

Posologia

A dosagem e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da disfunção hemorrágica, da localização e extensão da hemorragia, além da condição clínica do paciente.

Como regra geral, 1 UI de fator VIII equivale à quantidade de fator VIII existente em 1 ml de plasma normal. O cálculo da quantidade de fator VIII requerida é baseado na descoberta empírica de que 1 UI de fator VIII/ Kg de peso corporal aumenta a atividade plasmática do fator VIII em 1,5 a 2 % do normal.

A dosagem inicial requerida é determinada usando a seguinte fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{Peso corporal (Kg)} \times \text{Aumento desejado de fator VIII (\%)} (\text{UI/dl}) \times 0,5 \text{ UI/kg}$$

IMPORTANTE: A quantidade a ser administrada e a frequência de aplicação devem ser sempre orientadas de acordo com a eficácia clínica, individualmente. Em certas circunstâncias, doses superiores às calculadas podem ser necessárias, especialmente na dose inicial. Em grandes cirurgias, é indispensável o monitoramento da concentração do fator VIII plasmático.

Na profilaxia a longo prazo, em pacientes com hemofilia A grave, doses de 10 a 50 UI de fator VIII/ Kg de peso corporal devem ser administradas em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes jovens, pode ser necessário o aumento das doses e a redução dos intervalos entre as doses.

Em hemofílicos com anticorpos anti-FVIII (inibidores), faz-se necessário terapias específicas. A imunotolerância pode ser desenvolvida durante o tratamento com concentrados de fator VIII humano.

No caso dos seguintes eventos hemorrágicos, a atividade do fator VIII não deve estar abaixo dos níveis de atividade referidos (em % do normal):

Evento Hemorrágico / Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de Fator VIII requerido (%)	Frequência das Doses (horas) / Duração da Terapia (dias)
Hemorrágicos		
Hemartrose inicial, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	A cada 12 a 24 horas. Ao menos 1 dia, até o quadro hemorrágico regredir ou obter a cicatrização.
Hemartrose extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Infusão a cada 12 a 24 horas por 3-4 dias ou mais até cessar a dor e ser restabelecida a capacidade normal dos pacientes.
Hemorragias com risco de vida	60 - 100	Infusão a cada 8 a 24 horas até ser eliminado o risco de vida.
Cirúrgicos		
Menores	30 - 60	A cada 24 horas, ao menos 1 dia, até se obter a cicatrização
Incluindo extração dentária		
Maiores	80 - 100 (pré e pós-operatório)	Infusão a cada 8 a 24 horas até cicatrização adequada da ferida, seguidos de outros 7 dias para manter a atividade de FVIII de 30 - 60%

9. REAÇÕES ADVERSAS

Embora raras, foram observadas reações alérgicas ou de hipersensibilidade em doentes tratados com fator VIII, que podem, em alguns casos, progredir para reação anafilática grave. Sinais precoces de reações alérgicas podem incluir: vômitos, sensação de queimadura ou picada no local de injeção, sensação de opressão torácica, calafrios, aumento da frequência cardíaca, náusea, formigamento, rubor, cefaleia, urticária, hipotensão, eritema, agitação, angioedemas, letargia e respiração ruidosa.

Em casos raros observou-se febre.

Pacientes com hemofilia A, podem desenvolver inibidores (anticorpos neutralizantes) aos concentrados de FVIII.

Na presença de inibidores, a eficácia do Fator VIII de Coagulação Hemobrás pode ficar comprometida e a hemorragia continuar. Nestes casos raros, recomenda-se contatar um centro especializado no tratamento da hemofilia. Durante o tratamento, a pesquisa destes inibidores deverá ser regular através de observação clínica e testes laboratoriais. Os anticorpos podem aumentar o risco de choque anafilático. Deste modo, se o paciente desenvolver uma reação alérgica, a presença de inibidores deve ser avaliada.

As seguintes frequências são utilizadas para avaliar as reações adversas:

Muito comum: ($\geq 1/10$);
Comum: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muito raro ($< 1/10.000$),

Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Classe de sistema de órgão padrão MedDRA	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade Choque Anafilático	Raro Muito raro
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Pirexia	Raro
Doenças do sangue e sistema linfático	Inibição de Fator VIII	Incomum (PTPs)* Muito comum (PUPs)*
Investigações	Anticorpo anti-fator VIII positivo	Raro

*A frequência é baseada em estudos com todos os Produtos fator VIII que incluíram pacientes com quadro grave de Hemofilia A.

PTPs = Pacientes tratados anteriormente, PUPs = Pacientes não tratados anteriormente

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

10. SUPERDOSE

Não são conhecidos os sintomas da superdosagem. Nenhum caso de superdosagem foi relatado até o momento.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9304.0004.001-2 (250 UI)
Registro: 1.9304.0004.002-0 (500 UI)
Registro: 1.9304.0004.003-9 (1000 UI)

Farmacêutico responsável: Emília Megumi Shigueoka - CRF/PE: 4363

**Uso restrito a
estabelecimentos de saúde**

Uso sob prescrição

Venda proibida ao comércio

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: 0800 280 0477

www.hemobras.gov.br

Produzido por:

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.
Viena – Áustria.

ou

Octapharma S.A.S.
Lingolsheim – França.

ou

Octapharma AB
Estocolmo – Suécia.

ou

Octapharma Dessau GmbH
Dessau – Alemanha.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/08/2024.



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
20/04/2022	2479699226	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2022	2479699226	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2022	Inclusão Inicial	VP/VPS	250 UI 500 UI 1000 UI
30/08/2024	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/08/2024	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/08/2024	Composição Resultados de eficácia Contraindicações Advertências e precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e Mode de Usar Reações adversas Dizeres legais.	VPS	250 UI 500 UI 1000 UI