

Hemofil M
fator VIII de coagulação (humano)

Baxter Hospitalar Ltda

Pó liofilizado injetável

250 UI / 500 UI / 1000 UI

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Hemofil M
fator VIII de coagulação (humano)

APRESENTAÇÕES

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

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

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

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Advertências

Hipersensibilidade

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

Anticorpos neutralizantes

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII é uma complicação conhecida do tratamento de pacientes com Hemofilia A. Inibidores têm sido reportados predominantemente em pacientes não tratados previamente. O risco de desenvolver inibidores está correlacionada com a extensão de exposição ao fator VIII, o risco mais elevado está dentro dos primeiros 20 dias de exposição, e a fatores genéticos e ambientais. O risco de desenvolver inibidores depende do número de fatores relacionado com as características do paciente (por exemplo, tipo de mutação do gene do fator VIII, histórico familiar, etnia), que acredita representar o maior risco para a formação de inibidores.

Transmissão de agentes infecciosos

O Hemofil M é preparado a partir de plasma humano. Produtos obtidos de plasma humano podem conter agentes infecciosos, tais como vírus, que podem causar doença. O risco de tais produtos transmitirem um agente infeccioso tem sido reduzido pela investigação dos doadores de plasma para a pré-exposição a certos vírus, pelos testes para verificar a presença de certas infecções virais comuns e pela inativação e/ou remoção de certos vírus. A vacinação apropriada (contra hepatite A e B) deve ser considerada para pacientes que recebem regularmente/repetidamente produtos derivado de plasma, incluindo o Hemofil M. Apesar destas medidas, tais produtos podem ainda potencialmente transmitir doença. Devido a este produto ser preparado de sangue humano, ele pode carregar um risco de transmitir agentes infecciosos como vírus e teoricamente, o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). Isso também se aplica para vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos. Todas as infecções consideradas por um médico que podem ter sido transmitidas por este produto devem ser reportadas pelo médico ou outro profissional de saúde para Baxter. O médico deve discutir os riscos e benefícios deste produto com o paciente.

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

Precauções

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

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

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

Formação de anticorpos à proteína murina: Hemofil M contém proteína murina em pequenas quantidades (menos de 0,1 ng/unidades de atividade de FAH) e por isso existirá sempre a possibilidade de que os pacientes tratados com este produto possam desenvolver hipersensibilidade às proteínas murinas. Não houve casos reportados de hipersensibilidade a proteína murina.

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

Sensibilidade ao látex: certos componentes usados na embalagem deste produto contêm látex natural que podem causar reações alérgicas. Precaução quando tratar pacientes com sensibilidade ao látex de borracha natural.

Informações aos pacientes:

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

Análises de Laboratório:

Embora se possa calcular a dosagem pelos dados indicados nesta bula, recomenda-se que, sempre que for possível, sejam feitas análises de laboratório apropriadas no plasma do paciente, em intervalos convenientes, para garantir a consecução e manutenção dos níveis adequados de FAH.

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

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

Gravidez

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

Categoria “C” de risco na gravidez.

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

Lactantes

A segurança de Hemofil M para uso em lactantes não foi estabelecida. Não se sabe se este medicamento pode ser excretado no leite materno. Os médicos devem considerar cuidadosamente os riscos e benefícios para cada paciente em específico antes de prescrever Hemofil M. Hemofil M deve ser administrado em lactantes se clinicamente indicado.

Informe seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

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

O Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) liofilizado deve ser armazenado à temperatura ambiente (temperatura entre +15°C e +30°C). Evite congelar para que o frasco do diluente não se rompa.

O prazo de validade é de 30 meses a partir da data de fabricação, conservado à temperatura ambiente.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O Hemofil M deve ser administrado somente por via intravenosa.

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

Exemplo:

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

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

Esquema da Dosagem Recomendada

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

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

Se o sangramento não é controlado com a dose prescrita, o nível plasmático de fator VIII deve ser determinado e deve administrar uma dose de Hemofil M suficiente para atingir resposta clínica satisfatória.

Sob certas circunstâncias (por exemplo, a presença de um inibidor de baixo título), dose maior do que a recomendada pode ser necessário, como por tratamento padrão. Em pacientes com alta titulação de inibidores

de fator VIII, a terapia com Hemofil M pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

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

Embora a dose possa ser estimada pelos cálculos acima, recomenda-se que, sempre que for possível sejam realizadas as devidas análises laboratoriais, inclusive os ensaios seriais do FAH no plasma do paciente a intervalos convenientes, para garantir a consecução e manutenção dos níveis adequados de FAH.

Reconstituição: usar técnicas assépticas

1. Levantar o Hemofil M (liofilizado) e a água para injetáveis (diluyente) à temperatura ambiente.
2. Retirar a tampa dos frascos do concentrado e do diluyente para deixar descoberta a parte central das rolhas de borracha.
3. Desinfetar as rolhas com solução germicida.
4. Remover a cobertura de proteção de uma extremidade da agulha de duas pontas e inserir a agulha exposta na rolha do diluyente.
5. Retirar a cobertura de proteção da outra extremidade da agulha de duas pontas. Virar o frasco de diluyente sobre o frasco do Hemofil M em posição reta, e rapidamente inserir a ponta livre da agulha na rolha do frasco do Hemofil M no centro. O vácuo do frasco de Hemofil M extrairá o diluyente.
6. Desconectar os dois frascos, retirando a agulha da rolha do frasco de diluyente e depois retirar a agulha do frasco do Hemofil M. Agitar suavemente até diluir todo o material. Verificar se o Hemofil M dissolveu-se completamente para evitar que o filtro retire o material ativo.

Nota: Não refrigerar após reconstituição.

Administração: usar técnica asséptica

Administrar em temperatura ambiente.

O Hemofil M deve ser administrado dentro de três horas após reconstituição.

Injeção com seringa intravenosa

Os medicamentos parenterais devem ser examinados quanto a formação de partículas ou descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitirem.

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

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

Velocidade de Administração

As preparações de Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) podem ser administradas a uma velocidade de até 10 mL por minuto, sem que ocorram reações importantes.

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

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

Reações adversas em ensaios clínicos

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

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

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

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

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

Reações adversas pós-comercialização

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

Desordens do sistema imune: anafilaxia, reações de hipersensibilidade

Desordens oculares: comprometimento visual, hiperemia ocular

Desordens cardíacas: cianose, bradicardia, taquicardia

Desordens vasculares: hipotensão, rubor

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

Desordens gastrointestinais: diarreia, vômito, náusea, dor abdominal

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

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

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

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

São desconhecidos quaisquer efeitos indesejáveis relacionados com superdosagem.

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

Referências Bibliográficas

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

DIZERES LEGAIS:

MS 1.0683.0072

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes

CRF/SP: 10.616

Fabricado por:

Baxter Healthcare Corporation

Los Angeles, CA 90039 EUA;

ou

Baxter Healthcare Corporation

Thousand Oaks, CA 91320 EUA.

Importado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Rua Henri Dunant, 1.383 – Torre B

12º andar, Conj. 1201 e 1204

CNPJ: 49.351.786/0001-80

SAC – Serviço de Atendimento ao Cliente

Tel.: 08000 12 55 22

www.baxter.com.br

Hemofil é marca de Baxter International Inc.

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/10/2014.



