


Baxter Confidential Property of Baxter Healthcare Corporation				
Pkg Facility: Thousand Oaks	Part Number/Label Code: New: 071TBD Existing: N/A	Artwork Created on: 22OCT2012 By: Cecilia Preller File Name: 071TBD_22OCT2012 Draft #: 2	Physical Attributes: Size: Unfolded: 12-1/4" L x 7-5/8" W Folded: 3-1/16" L x 1-15/16"	Colors: PMS 287U Blue 
DESCRIPTION: Package Insert, AHF-M, Brazil, Los Angeles Address Label Specification: T0071TBD General Specification: T0071TBD				
ARTWORK APPROVAL:				
FUNCTION (DEPT.):	PRINT NAME:	SIGNATURE:	DATE:	
REGULATORY				
QUALITY				
TECHNICAL APPROVER				
ARTWORK REJECTED:				
FUNCTION (DEPT.):	PRINT NAME:	SIGNATURE:	DATE:	
REASON FOR REJECTION:				

Baxter

HEMOFIL M fator VIII de coagulação (humano) Método M, Purificação Monoclonal

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Uso Pediátrico e Adulto

VIA INTRAVENOSA

Descrição

O **fator VIII de coagulação (humano) (FAH), Método M** é um preparado estéril, não pirogênico, seco de fator de coagulação (fator VIII, fator VIII: C, FAH), na forma concentrada com uma faixa de atividade específica de 2 a 20 Unidades Internacionais de FAH/mg de total de proteína.

O Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) é preparado pelo processo de Método M a partir de plasma humano de muitos doadores por cromatografia de imunoafinidade, usando anticorpo monoclonal murino para o fator VIII: C, seguido de um passo de cromatografia de troca iônica para ultra purificação. O fator VIII de coagulação (humano) inclui também um passo de inativação viral de solvente orgânico [tri-(n-butil)fosfato] e detergente (octoxinol 9) próprio para reduzir o risco de transmissão de hepatite e outras doenças virais. Entretanto, não existe ainda nenhum procedimento absolutamente eficaz para neutralizar as infecções virais que podem ser causadas pelos produtos de coagulação.

Cada frasco de Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano), é rotulado com uma atividade de FAH expressa em Unidades Internacionais por frasco, tendo como referência o Padrão Internacional da Organização Mundial da Saúde (OMS).

O Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano), deve ser administrado somente por via intravenosa.

Forma farmacêutica e apresentações

O **fator VIII de coagulação (humano), Método M** é um preparado estéril, não pirogênico, seco de fator VIII de coagulação (fator VIII: C, FAH), na forma concentrada administrado somente por via intravenosa.

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 10 mL de água para injetáveis e um conjunto de reconstituição e injeção.

Composição

Quando reconstituído com o volume apropriado de diluente, o produto contém no máximo 12,5 mg/mL de albumina humana e por Unidades Internacionais de FAH 0,07 mg de macrogol, 0,39 mg de histidina e 0,1 mg de glicina como agentes estabilizantes. Contém também por Unidade Internacional de FAH não mais que 0,1 ng de proteína murina, 18 ng de solvente orgânico [tri-(n-butil) fosfato] e 50 ng de detergente (octoxinol 9). Sem a adição de albumina humana, a atividade específica é de aproximadamente 2.000 Unidades Internacionais de FAH/mg de proteína.

Farmacologia Clínica

O fator VIII de coagulação (FAH) é uma proteína que se encontra no plasma normal e que é necessária para a formação do coágulo.

A administração do Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano), proporciona aumento dos níveis plasmáticos do FAH, podendo provisoriamente corrigir a deficiência de coagulação de pacientes de hemofilia A (hemofilia clássica). A administração do fator VIII de coagulação (humano) corrige também as deficiências causadas por inibidores circulantes quando o nível do inibidor não ultrapassar 10 Unidades Bethesda/mL.

Demonstrou-se que a meia vida do Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano), administrado em pacientes deficientes do fator VIII é de 14,8 ± 3,0 h.

O uso de um solvente orgânico [tri-(n-butil) fosfato; TNBP] na fabricação do fator VIII de coagulação (humano), tem pouca ou mesmo nenhuma influência na atividade do FAH, embora vírus envolvidos em lipídeos, tais como o vírus da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana (HIV), sejam inativados.¹ Prince e col. registram a inativação de pelo menos 10.000 doses infecciosas de chimpanzés (CID-50) de vírus de hepatite B, 10.000 CID-50 de vírus de hepatite não A, não B e 30.000 de Doses Infecciosas de Cultura Tissular de HIV com tratamento TNBP/Detergente durante a fabricação de um concentrado de fator VIII de coagulação (humano).²

Estudos *in vitro* demonstram que no Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano), o processo de fabricação proporciona uma redução viral significante.

Estes estudos, resumidos na Tabela 1, demonstram o clearance viral durante o processo de fabricação do Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) utilizando o vírus da imunodeficiência humana, tipo 1 (HIV-1); o vírus da diarreia viral bovino (BVD), um modelo para vírus RNA encapsulado lipídico, tais como vírus da hepatite C (HCV); vírus pseudorrábico (PRV), um modelo para vírus DNA encapsulado lipídico, tais como herpes; parvovírus porcino (PPV), um modelo para vírus DNA encapsulado não-lipídico, tais como parvovírus B19 e vírus da hepatite A (HAV), um modelo para vírus RNA encapsulado não-lipídico.

Estas reduções são atingidas através da combinação do processo químico, divisão e/ou inativação durante o tratamento solvente/detergente, cromatografia de imunoafinidade, cromatografia de coluna Q-Sefarose e liofilização.

Tabela 1

Clearance viral in vitro durante a fabricação do Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano).

Avaliação da etapa do processo	Clearance Viral, log ₁₀				
	Encapsulado lipídico			Encapsulado não-lipídico	
	HIV-1	BVD	PRV	PPV	HAV
Tratamento Solvente/Detergente	10,3	3,8	4,3	*	*
Cromatografia de Imunoafinidade	NA**	NA**	NA**	4,2	5,3
Cromatografia de Coluna Q-Sefarose	NT+	2,3	1,1	1,4	<0,9++
Liofilização	NT+	NT+	NT+	NT+	1,9
Total Acumulativo, log ₁₀	10,3	6,1	5,4	5,6	7,2

* Tratamento Solvente/Detergente inativa somente vírus encapsulado lipídico

PPV e HAV são vírus encapsulados não-lipídicos

** Não aplicável para vírus encapsulados lipídicos devido a presença de solvente/detergente no material inicial

+ Não Testado

++ Valor não incluído no total acumulativo

O Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) foi administrado em 11 pacientes que anteriormente não tinham sido tratados com o fator VIII de coagulação (humano). Os pacientes não mostraram nenhum indicio de infecção por hepatite ou por HIV depois de 3 a 9 meses de avaliação. Um estudo com 25 pacientes tratados com Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) e controlados durante 3 a 6 meses não manifestaram sinais de reação de anticorpo a proteína murina. Mais de 1000 infusões de Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) foram administradas durante os estudos clínicos sem reações significativas.

Entre os acontecimentos registrados houve somente um de compressão torácica, obscurecimento e vertigem e um paciente registrou uma sensação gustativa incomum depois de cada infusão.

Indicações

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, fator VIII de coagulação (humano) pode ter uma grande importância terapêutica em pacientes com inibidores adquiridos do fator VIII não superiores a 10 Unidades Bethesda/mL.³ Entretanto, a dosagem deverá ser controlada por determinações laboratoriais freqüentes do FAH circulante. O fator VIII de coagulação (humano) é desaconselhável nos casos de doenças de von Willebrand.

CONTRAINDICAÇÃO

A hipersensibilidade conhecida a proteína murina é uma contraindicação ao uso do Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano).

Advertências

O Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano), 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. Apesar destas medidas, tais produtos podem ainda transmitir potencialmente 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).

Todas as infecções consideradas por um médico que podem ter sido transmitidas por este produto devendo ser reportada 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 e não B. Mas como se indica na parte referente a Farmacologia Clínica, um grupo desses pacientes tratados com 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

Precauções Gerais

Certos componentes usados na embalagem deste produto contém látex natural.

A identificação do defeito de coagulação como deficiência do fator VIII é indispensável antes de se iniciar a administração do Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano).

Este produto não serve para tratar outros tipos de deficiência.

O processamento de Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) reduz em grande escala a presença de anticorpos específicos de grupos sanguíneos no produto final.

Formação de Anticorpos à Proteína Murina: Apesar de não terem sido observadas reações de hipersensibilidade, sabe-se que o Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano), 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.

A pulsação deverá ser determinada antes e durante a administração do fator VIII de coagulação (humano). Caso haja aumento anormal das pulsações, a velocidade de administração deverá ser reduzida ou deverá ser suspensa provisoriamente a injeção, para que os sintomas desapareçam rapidamente.

Informações aos Pacientes

Alguns vírus, tais como parvovírus B19 ou hepatite A, são particularmente difíceis de remover ou inativar neste momento. O parvovírus B19 afeta mais seriamente mulheres grávidas ou indivíduos imuno-comprometidos. 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.

Deve-se informar os pacientes sobre os primeiros indícios das reações de hipersensibilidade, tais como erupções, urticárias generalizadas, compressão do tórax, respiração ofegante, hipotensão e anafilaxia. Deve-se recomendar a suspensão do uso do produto e consultar o médico se ocorrerem estes sintomas.

Análises de Laboratório

Embora se possa calcular a dosagem pelos dados indicados mais adiante, recomenda-se vivamente que sempre que for possível sejam feitas as análises de laboratório apropriadas do 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

Gravidez Categoria C. Não foram feitos estudos de reprodução animal com o fator VIII de coagulação (humano). Não é conhecido se o fator VIII de coagulação (humano) pode prejudicar o feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. O fator VIII de coagulação (humano) só deve ser administrado a uma mulher na gravidez em caso de grande necessidade.

Incompatibilidade

Incompatibilidade
Não administrar simultaneamente com outras preparações intravenosas.

Reações Adversas

O uso de preparações de fator VIII de coagulação (humano) pode causar reações alérgicas. Ver Informações aos Pacientes.

A proteína de maior concentração no fator VIII de coagulação (humano), Método M, é a albumina humana. São rarríssimas as reações relacionadas com a albumina humana, mas já foram registrados casos de náuseas, febre, calafrios ou urticárias.

Posologia

Dosagem e Administração

Cada frasco de Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) traz no rótulo a atividade do FAH expressa em U.I./frasco. Esta designação de potência é relacionada com o Padrão Internacional da Organização Mundial da Saúde.

Pensou-se que a alta pureza do Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) influenciasse a dificuldade de produzir uma medição exata da potência.

Demonstrou-se por estudos que para conseguir níveis exatos da atividade, o ensaio de potência deveria ser realizado em tubos de ensaio e pipetas de plástico, bem como com substrato contendo níveis normais do Fator de von Willebrand.

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 Åbildgaard e col.⁴ 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.⁵

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 x 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 x 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

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 do plasma do paciente a intervalos convenientes, para garantir a consecução e manutenção dos níveis adequados de FAH.

Foram propostos outros esquemas de dosagem, como o de Schimpf, e col., que descreve a terapia contínua de manutenção.⁶

Reconstituição: Usar técnicas assépticas

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

Nota: O produto não deve ser refrigerado depois da reconstituição.

Administração: Usar técnica asséptica.

Nota: O produto não deve ser refrigerado depois da reconstituição.
Administração: Usar técnica asséptica.

Administrar em temperatura ambiente.

O Hemofil M, fator VIII de coagulação (humano) deve ser administrado dentro de três horas após reconstituição.

Injeção com Seringa Intravenosa

Os produtos de drogas parenterais devem ser examinados para ver se não há 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.

- Fixar a agulha de filtro na seringa descartável e puxar o êmbolo para que o ar entre na seringa.
- Inserir a agulha no fator VIII de coagulação (humano).
- Injetar ar no frasco e extrair o material reconstituído para dentro da seringa.
- 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.
- Se o paciente tiver que receber mais de um frasco de fator VIII de coagulação (humano), o conteúdo de dois frascos pode ser extraído para a mesma seringa usando uma nova agulha de filtro para diminuir a perda do fator VIII de coagulação (humano). Convém lembrar que as agulhas de filtro destinam-se a filtrar o conteúdo de um só frasco de fator VIII de coagulação (humano).

Velocidade de Administração

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

A pulsação deve ser determinada antes e durante a administração do fator VIII de coagulação (humano). Se ocorrer aumento acentuado, a redução da velocidade de administração ou a suspensão provisória da injeção farão os sintomas desaparecer rapidamente.

Cuidados de armazenamento

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 diluente não se rompa.

Prazo de Validade

O produto possui validade de 30 meses a partir da data de fabricação, armazenado à temperatura ambiente (temperatura entre +15°C e +30°C).

NUNCA USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Referências Bibliográficas

- Horowitz B, Wiebe ME, Lippin A, et al: Inactivation of viruses in labile blood derivatives: Disruption of lipid enveloped viruses by tri(n-butyl) phosphate detergent combinations. **Transfusion 25:** 516-522, 1985.
- Prince AM, Horowitz B, Brotman, B: Sterilisation of hepatitis and HTLV-III viruses by exposure to tri(n-butyl) phosphate and sodium cholate. **Lancet 1:** 706-710, 1986.
- Kessler CM: An Introduction to Factor VIII Inhibitors: The Detection and Quantitation. **Am J Med 91 (Suppl 5A):** 1S-5S, 1991.
- Åbildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, et al: Treatment of hemophilia with glycine-precipitated Factor VIII. **New Eng J Med 275:** 471-475, 1966.
- 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.
- Schimpf K, Rothmannn P, Zimmermann K: Factor VIII dosis in Prophylaxis of hemophilia A; A further controlled study, in **Proc Xlth Cong W.F.H.** Kyoto, Japan, Academic Press, 1976, pp.363-366.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Produzido por:

Baxter Healthcare Corporation

Los Angeles, CA 90039 EUA

Importado e Distribuído por:

Importado e Distribuído por:

Baxter Hospitalar Ltda

Avenida Alfredo Egídio de Souza Aranha, 100

Bloco C - 6º andar - São Paulo - SP

CNPJ 49.351.786/0001-80

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes - CRF-SP 10.616

REG. M.S. 1.0683.0072

SAC - Serviço de Atendimento ao Cliente

Tel.: 08000 12 55 22

Lote, Data de fabricação e validade: vide cartucho.

Lote, Data de fabricação e validade: vide cartucho.

Baxter e Hemofil são marcas registradas de Baxter International Inc.