



**OPTIVATE**  
**(fator VIII de coagulação)**

**Meizler UCB Biopharma S/A**

**Pó liófilo injetável**  
**250 UI, 500 UI e 1000 UI/frasco-ampola**

**OPTIVATE**  
**fator VIII de coagulação**  
**Pó Liófilo Injetável - i.v.**

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### APRESENTAÇÕES

Optivate é um pó liofilizado, branco ou amarelo pálido, friável e muito higroscópico, para administração intravenosa, após sua reconstituição. Apresenta-se em frascos-ampolas contendo 250U.I., 500U.I. e 1.000U.I. de fator VIII de coagulação com seu carregador natural, o fator von Willebrand, a ser reconstituído em 2,5mL, 5mL ou 10mL, respectivamente, de água para injetáveis, F.E. Caixas contendo 1 frasco-ampola de produto liofilizado, acompanhado de 1 frasco-ampola de diluente e 1 conjunto de reconstituição.

### ADMINISTRAÇÃO EXCLUSIVAMENTE POR VIA INTRAVENOSA

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

A solução reconstituída de Optivate contém por mL:

fator VIII de coagulação	.....	100 U.I./mL
fator von Willebrand	.....	260 U.I./mL

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de cálcio, citrato (como sal trissódico), polissorbato 20, trealose, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Optivate é indicado para terapia de reposição no tratamento da hemofilia clássica (Hemofilia A). Ele também pode ser usado no monitoramento e controle da deficiência do fator VIII adquirida.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo aberto, multicêntrico e de fase III investigou a segurança e a eficácia de Optivate em crianças com idade menor de 6 anos e com hemofilia A severa.

A programação completa de análise incluiu 25 pacientes, com 5 pacientes recebendo Optivate profilaticamente e 20 pacientes recebendo Optivate sob demanda.

Dois pacientes fizeram aniversário de seis anos na época da administração da 1ª dose de Optivate e consequentemente foram excluídos pela programação do protocolo. Todos os pacientes do estudo eram caucasianos do sexo masculino.

No geral, a taxa da idade ficou entre 1,17 a 6,01 anos de idade, com uma média de 4,24 anos de idade.

Vinte e quatro pacientes (96,0%) tinham sido tratados com fator VIII antes da entrada no estudo, isto é, um paciente não foi previamente tratado (*PUP- previously untreated patient*).

A tabela abaixo apresenta um resumo estatístico da dose média em U.I./Kg por mês, baseada na completa programação de análise.

Dose média de Optivate fornecida em cada mês do estudo (U.I./Kg) (Média ± desvio padrão) – Programa completo de análise			
	Optivate profilaticamente	Optivate sob demanda	Dados Gerais
N	5	20	25
1º Mês	31,5 ± 11,0	28,9 ± 6,9	29,4 ± 7,6
2º Mês	31,9 ± 12,8	24,0 ± 13,0	25,6 ± 13,1
3º Mês	30,6 ± 9,7	27,3 ± 9,6	27,9 ± 9,5
4º Mês	31,2 ± 11,2	25,3 ± 10,4	26,4 ± 10,6
5º Mês	29,7 ± 11,0	22,9 ± 11,3	24,2 ± 11,4
6º Mês	29,6 ± 10,9	21,2 ± 12,3	22,9 ± 12,3

N = Número de Pacientes.

O número médio geral de sangramentos por paciente foi 12,3 para o período de 6 meses do estudo, conforme comparado com os 16,2 sangramentos anteriores ao início de Optivate na semana 0.

Houve uma diferença estatisticamente significante ( $p < 0,05$ ) no número de sangramentos por paciente em ambos os subgrupos de pacientes: 8,0 sangramentos no subgrupo profilático quando comparado a 13,4 sangramentos do subgrupo sob demanda. A dose média por sangramento por paciente para o subgrupo profilático e o sob demanda foi 35,5 U.I./kg e 42,1 U.I./kg, respectivamente.

A resposta terapêutica para ambos, clínico e paciente, foi graduada como “excelente” e “muito útil” em todos os cinco pacientes do subgrupo profilático. A resposta contra sangramentos espontâneos foi comparável para ambos os subgrupos.

Em 98,4% das ocasiões, o paciente considerou o tratamento com Optivate tanto “útil” como “muito útil”, demonstrando um eficiente gerenciamento nos sangramentos espontâneos. Esses dados apoiam o uso de Optivate por demanda em crianças mais jovens.

Portanto os resultados indicam que os pacientes em ambos os grupos de estudo demonstraram uma boa resposta ao tratamento com Optivate, o qual foi bem tolerado e não induziu o desenvolvimento de inibidores de fator VIII ou ocasionou uma transmissão viral.

Dessa maneira, Optivate demonstrou ser bem tolerado, seguro e eficaz no gerenciamento da hemofilia severa A em crianças mais jovens.

**Referências Bibliográficas:**

- Lusher JM. Highlights from the XXV International Congress of the World Federation of Haemophilia. *MedGenMed* 4(3), 2002 [formerly published in *Medscape Haematology-Oncology eJournal* 5(3), 2002]. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/436527> Accessed on 20th September 2005.
- Brown SA, Dasani H, Collins PW. Long-term follow up of patients treated with intermediate FVIII concentrate BPL 8Y. *Haemophilia* 1998;4(2):89-93.
- Yee TT, Williams MD, Hill FG, Lee CA, Pasi KJ. Absence of inhibitors in previously untreated patients with severe haemophilia A after exposure to a single intermediate purity FVIII product. *Thromb Haemost* 1997;78(3):1027-1029.

Quatro relatórios clínicos avaliaram a eficácia em pacientes com hemofilia A. Três dos relatórios são de ensaios clínicos formais (8vWFPK, 8vWFSE e 8vWF02); o outro (OSE) é uma comparação retrospectiva dos dados de procedimentos cirúrgicos realizados com Optivate em pacientes já submetidos a um dos dois estudos principais, mas que por razões logísticas locais não poderiam ser formalmente recrutados para o protocolo (8vWF02).

Os estudos foram conduzidos em centros especialistas em hemofilia no Reino Unido e Polônia.

O ponto principal da eficácia no estudo 8vWFPK foi a farmacocinética de Optivate após a primeira dose e após o tratamento por 3 meses. Além disso, a farmacocinética dos pacientes previamente submetidos ao fator VIII foi avaliada sobre a dose anterior recebida pelo paciente. Este estudo e o estudo de segurança e eficácia (8vWFPK) foram praticamente idênticos. A única diferença nas populações destes estudos foi o número mínimo de exposições prévias a um produto de fator VIII (20 e 150 respectivamente) e a imunocompetência dos pacientes submetidos ao estudo, como determinado por uma contagem de CD<sub>4</sub> normal.

15 pacientes foram recrutados para o estudo de farmacocinética (8vWFPK) e todos eles completaram 6 meses no estágio 1. O estudo mais extenso (8vWFSE), recrutou 55 pacientes e 53 completaram os seis meses de terapia no estágio 1.

Nove, dos 10 pacientes recrutados para o programa cirúrgico fizeram parte de um dos dois estudos acima. Consequentemente foi um total de 71 pacientes diferentes no programa completo. Todos os pacientes eram adultos e com hemofilia A severa.

A recuperação incremental foi avaliada como um marcador substituto da eficácia nos três estudos principais (8vWFPK, 8vWFSE e 8vWF02). Nenhuma determinação foi feita no outro estudo cirúrgico (OSE) como somente uma análise pós-bólis de fator VIII foi realizada. Nos outros estudos, o fator VIII foi mensurado em 15, 30, 60 e 90 minutos após a aplicação da dose de Optivate ou outro produto de fator VIII.

O estudo 8vWFPK foi o único que incluiu uma comparação com outro fator VIII. Nenhuma diferença significante estatisticamente foi demonstrada entre a primeira e a segunda determinação da recuperação incremental de Optivate.

Em cada um destes estudos, a análise de variância entre cada lote foi investigada nos centros e não foi revelada nenhuma diferença estatisticamente significante.

No estudo cirúrgico principal (8vWF02), nenhuma comparação foi possível dentro do próprio estudo.

Um ensaio de fator VIII pós-bolus foi realizado nos pacientes para confirmar níveis sanguíneos adequados no pré-operatório. Contudo, nenhum cálculo de recuperação foi realizado nestes dados.

A recuperação incremental média foi 2,55 UI/dL/UI/kg com CI 95% de 2,40; 2,60.

Pacientes com hemofilia estão sujeitos a sangramentos espontâneos. Todos os pacientes do programa clínico têm hemofilia A severa sem nenhuma função do fator VIII endógeno.

A maioria dos pacientes (55 em 70, 79%) usaram Optivate somente quando reconheceram o início de um sangramento. Este uso é chamado de “sob demanda” para sangramentos espontâneos. Em ambos os estudos, os pacientes utilizaram Optivate deste modo.

A severidade dos sangramentos foi graduada por cada paciente. No estudo de segurança e eficácia, aqueles pacientes que receberam Optivate profilaticamente graduaram uma proporção maior de seus sangramentos (47%) comparado com o estudo de farmacocinética (80%). Contudo, o número de paciente relativamente pequeno nestes dois subgrupos pode ser a razão para a diferença aparente.

Para sangramentos nos subgrupos utilizando Optivate somente sob demanda, a proporção de sangramentos menores foi semelhante entre os estudos (76,2% em farmacocinética e 66,2% em segurança e eficácia). 67,4% dos sangramentos foram considerados menores pelos pacientes.

O número médio de sangramentos espontâneos, relatados por pacientes, nos estudos de farmacocinética e segurança e eficácia foram semelhantes em 22,3 e 18,3 respectivamente. O número médio de sangramentos espontâneos foi 19,0.

Do mesmo modo, em ambos os estudos, os pacientes utilizaram Optivate para testar a prevenção de sangramento (uso profilático). Foram 6 (40%) no estudo de farmacocinética e 9 (16%) no estudo de segurança e eficácia. Estes pacientes também relataram alguns sangramentos espontâneos: média de 6 a 12 por paciente, respectivamente.

A média total foi 7 por paciente. Então, o uso profilático de Optivate reduziu o número médio de sangramentos espontâneos de 19 para 7 – uma redução de 60%.

Os pacientes avaliaram a eficácia de Optivate para cada sangramento. As classificações “muito útil” e “útil” foram semelhantes entre os dois estudos e entre os pacientes utilizando Optivate profilaticamente e os somente sob demanda.

Os clínicos também classificaram a eficácia de Optivate. O número de determinações foi menor que pelos os pacientes, mas um total de 967 foi avaliado. Destes, 88,6% descreveram a eficácia de Optivate como “excelente” ou “boa”. No estudo de farmacocinética, foram 93,1% e no estudo de segurança e eficácia foram 87,3%.

Não é conhecido nenhum efeito de tolerância com fator VIII. Pacientes sob terapia de fator VIII podem desenvolver inibidores, os quais podem diminuir a eficácia hemostática do produto.

A seleção de inibidores foi conduzida e todos os pacientes apresentaram resultado negativo e permaneceram negativo durante todo o período dos estudos.

**Referências Bibliográficas:**

- Brown et al, Long term follow up of patients treated with intermediate FVIII concentrate BPL 8Y *Haemophilia* 1998; 4(2):89-93.
- Rizza C.R., Fletcher M.L. and Kernoff, B.A. Confirmations of viral safety of dry-heated factor VIII concentrate (8Y) prepared by Bio Products Laboratory (BPL): a report on behalf of UK Haemophilia centre directors. *Br. J. Haem.* 1993;84:269-272.
- Thomas, D. Clotting factor concentrate – Whither purity? *Thromb Haemost.* 74 (6), 1604-12 (1995).

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Optivate é um concentrado de fator VIII humano de coagulação em associação com o fator von Willebrand (vWF) (estabilizante natural do fator VIII), não são adicionadas proteínas como estabilizantes. Optivate é produzido a partir do fracionamento de plasma humano, proveniente de doações voluntárias (USA), as quais foram submetidas, individualmente, a testes sorológicos, através de procedimentos validados, e resultaram em respostas negativas quanto à presença de vírus HBsAg, HCV e HIV, HAV, parvovírus B19 e HBV. Contudo, por se tratar de um produto hemoderivado, o risco de infecção por vírus sanguíneos não pode ser totalmente excluído.

**Farmacodinâmica**

O complexo fator VIII / fator von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e fator von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas. Quando infundido em um paciente hemofílico, o fator VIII se liga ao fator von Willebrand na circulação do paciente.

O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão de fator X para fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina então converte o fibrinogênio em fibrina e um coágulo é formado. A hemofilia A é uma desordem sanguínea hereditária relacionada ao sexo, devido a decréscimos nos níveis de fator VIII:C e resulta em sangramentos profusos nas articulações, músculos e órgãos internos, espontâneos ou como resultado de traumas cirúrgicos ou acidentais. Com a terapia de reposição, os níveis plasmáticos de fator VIII aumentam, por esta razão, proporcionam uma correção temporária da deficiência do fator corrigindo as tendências de sangramento.

Somando-se ao seu papel de proteína protetora de fator VIII, von Willebrand media a adesão plaquetária aos locais de danos vasculares e toma parte na agregação plaquetária.

**Farmacocinética**

A farmacocinética de Optivate foi avaliada em pacientes com hemofilia A severa após doses em bolus de 50 UI/kg. Os resultados são os seguintes: Recuperação incremental 2,5 UI/dL por UI/kg; t 1/2 alfa 2,7 horas; t 1/2 beta 12,0 horas; Tempo de residência principal 11,5 horas; depuração 2,16 dL/hora; AUC 0-48 1,808 h.UI/dL.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade em relação à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

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

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Assim como qualquer produto protético, reações alérgicas de hipersensibilidade são possíveis. O produto contém traços de proteína humana distintos do fator VIII e vWF. Os pacientes devem ser informados dos sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo urticária, pressão torácica, dificuldade respiratória, hipotensão e anafilaxia. Se estes sintomas ocorrerem, deve-se descontinuar o uso do produto.

Em caso de choque, o procedimento padrão de tratamento de choque deve ser observado.

Quando produtos médicos preparados a partir de plasma de sangue humano são administrados, doenças infecciosas ocasionadas pela transmissão de agentes inativos não podem ser totalmente excluídas. Isto também se aplica a patógenos de natureza desconhecida. O risco de transmissão de agentes inativos é reduzido pela:

- Seleção de doadores através da entrevista médica, a triagem de doações individuais e pools de plasma para HBsAg e anticorpos para HIV e HCV.
- Testes nos pools de plasma quanto à presença de material genético de HCV.
- Procedimentos de inativação/remoção incluindo tratamento com solvente/detergente e aquecimento terminal a 80°C por 72 horas. Estes procedimentos são considerados efetivos para HIV, HCV, HAV, parvovírus B19 e HBV. A vacinação apropriada (hepatite A e B) para pacientes recebendo concentrados de fator VIII derivado de plasma é recomendada.

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) para fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são usualmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, a qual é quantificada em unidades Bethesda (BU) por mL de plasma usando um ensaio modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores é correlacionado à exposição de fator VIII anti-hemofílico, este risco é máximo dentro dos primeiros 20 dias de exposição. Raramente os inibidores podem se desenvolver após os primeiros 100 dias. Pacientes tratados com fator VIII de coagulação humano devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores por observações clínicas apropriadas e testes laboratoriais.

**Uso na gravidez e lactação:**

Estudos de reprodução animal não foram realizados com o fator VIII. Baseado na rara ocorrência de hemofilia A em mulheres, experimentos sobre o uso do fator VIII durante a gravidez e lactação não estão disponíveis. Por esta razão, o fator VIII deve ser usado durante a gravidez e a lactação apenas se claramente indicado.

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

***Uso em idosos:***

Não há dados que indiquem a necessidade de alteração na dosagem nessa população.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhuma interação do fator VIII de coagulação humana com outros produtos medicinais é conhecida.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Este produto deve ser armazenado entre 2°C e 25°C na embalagem original, protegido da luz. Não deve ser utilizado após a data de validade impressa da embalagem.

O frasco-ampola com água, que acompanha o produto, deve ser armazenado entre 2°C e 25°C e não deve ser utilizado após a data de validade ou se qualquer material particulado estiver na solução.

O prazo de validade do Optivate é de 36 meses após a data de fabricação (vide rótulo e cartucho).

Qualquer conteúdo remanescente do produto deve ser descartado.

**Após aberto, válido por 1 hora.**

**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.**

Optivate é um pó liofilizado, branco ou amarelo pálido, friável e muito higroscópico, que deve ser diluído na solução diluente que o acompanha.

Os produtos reconstituídos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração.

Infundir o produto o mais prontamente possível após a reconstituição e dentro de uma hora.  
Qualquer conteúdo remanescente deve ser descartado.

**Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

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

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Optivate deve apenas ser reconstituído com água para injetáveis fornecida com o produto. As apresentações de 250 UI, 500 UI e 1.000 UI devem ser reconstituídas utilizando-se 2,5 mL, 5 mL e 10 mL de água para injetáveis, respectivamente.

O frasco-ampola de Optivate e a água para injetáveis devem ser trazidos à temperatura entre 20°C e 30°C antes de serem removidos os lacres tipo "flip-off". Remover o lacre e limpar a tampa de borracha com um algodão embebido em álcool.

	<p><b>Etapa 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remova o lacre do frasco do produto e limpe a tampa de borracha com um algodão embebido de álcool.</li> <li>• Repetir este passo para o frasco de água para injetáveis.</li> <li>• Remova a tampa da embalagem do conjunto de reconstituição, mas não retire o dispositivo da embalagem.</li> </ul>		<p><b>Etapa 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A água para injetáveis será sugada para o frasco do produto pelo vácuo nele contido.</li> <li>• Rodar lentamente o frasco para fazer o produto se misturar completamente. Não agite o frasco.</li> <li>• Uma solução clara ou levemente perolada deve ser obtida, normalmente em cerca de 2 a 2 e meio minutos (máximo de 5 minutos).</li> </ul>
	<p><b>Etapa 2</b></p> <p>Conecte a parte azul do dispositivo no frasco de diluente, remova a tampa de embalagem que recobre a parte transparente do conjunto de reconstituição.</p>		<p><b>Etapa 5</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Separe o frasco de água vazio e a parte azul da parte clara desenroscando no sentido anti-horário.</li> <li>• Empurre o ar de dentro da seringa empurrando o êmbolo para o volume necessário de água a ser adicionado.</li> <li>• Conecte a seringa ao filtro branco.</li> <li>• Retire a quantidade adequada do frasco.</li> </ul>
	<p><b>Etapa 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vire o frasco de água de cabeça para baixo com o aparelho ainda conectado.</li> <li>• Coloque a extremidade transparente do conjunto de reconstituição sobre o frasco do liófilo e empurre para baixo até a agulha penetrar na rolha de borracha e encaixar-se em seu lugar.</li> </ul>		<p><b>Etapa 6</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immediatamente inverta o frasco da solução;</li> <li>• Desconecte a seringa preenchida do dispositivo;</li> <li>• O produto está agora pronto para administração. Siga as práticas de segurança normais para administração.</li> <li>• Use o produto imediatamente após reconstituição, o produto não deve ser armazenado.</li> </ul>

Nota: Se você tem que usar mais do que um frasco para fazer sua dose requerida, repetir os Passos 1 a 6.

O Conjunto de Reconstituição fornecido com produto é estéril e não pode ser utilizado mais do que uma vez. Quando o processo de reconstituição é completado, descartar corretamente o conjunto de reconstituição.

#### **Administração**

Reconstituir o produto antes da administração, conforme indicado. A solução deve ser transferida do frasco-ampola para uma seringa plástica descartável através do conjunto de reconstituição fornecido junto com o produto, a qual removerá todas as pequenas partículas. Para injetar o produto, encaixar a agulha adequada ou do tipo “borboleta” à seringa.

Embora seja improvável que o produto provoque efeitos colaterais, a dose, especialmente a primeira, deve ser administrada lentamente, a uma velocidade de aproximadamente, 3 mL por minuto. Observar que o aumento da taxa de administração pode resultar no surgimento de efeitos colaterais.

O número de unidades de fator VIII administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais são relacionadas ao padrão atual da OMS para produtos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa como uma porcentagem (relativa ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (relativas ao padrão internacional de fator VIII no plasma). Uma Unidade Internacional de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um mL de plasma humano normal.

A solução não deve ser armazenada e sua infusão intravenosa deve ser administrada no prazo de uma hora, a contar de sua reconstituição. Optivate deve ser administrado quando ocorrer o primeiro sinal de sangramento, doses repetidas devem ser administradas até cessar o sangramento. Cada caso deve ser individualmente monitorado e constantemente avaliado segundo as condições do paciente.

#### **Posologia (Uso Adulto e Pediátrico)**

O cálculo da dosagem desejada de fator VIII é baseado na descoberta empírica de que 1 UI por kg de peso corpóreo aumenta a atividade do fator VIII plasmático em 2,5% da atividade normal de 2,5 UI/dL. A dosagem requerida é determinada utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{Unidades} = \text{Peso Corpóreo (Kg)} \times \text{Aumento Desejado de fator VIII (\%)} (\text{UI/dL}) \times 0,4$$

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração devem ser sempre orientadas pela eficácia clínica em cada caso.

No caso de eventos hemorrágicos seguintes, a atividade do fator VIII não deve estar abaixo do nível de atividade plasmática fornecido (em % do normal; UI/dL) no período correspondente. A tabela a seguir pode ser usada como guia do doseamento em episódios de sangramentos e cirurgias:

Grau de Hemorragia /Tipo de Procedimento cirúrgico	Nível de Fator VIII Desejado (%) (UI/dL)	Freqüência das Doses (horas) / Duração da Terapia (dias)
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrose anterior, sangramento muscular ou sangramento oral prévios.	20-40	Repetir de 12 a 24 horas. Ao menos 1 vez ao dia, até o episódio de sangramento como indicado pela dor for resolvida ou a cura alcançada.
Hemartrose, sangramento muscular ou hematoma mais extensos	30-60	Repetir a infusão a cada 12-24 horas por 3-4 dias, ou mais, até a dor e a desabilitação aguda forem resolvidas.
Hemorragias com risco de morte	60-100	Repetir a infusão a cada 8 a 24 horas até que o risco desapareça.
<b>Cirurgia</b>		
Menor (pequena extensão, secundária) Incluindo extração dentária	30-60	A cada 24 horas, no mínimo 1 dia, até a cura.
Maior (grande extensão, principal)	80-100 (pré e pós-operatório)	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até cura adequada da ferida, então terapia por no mínimo 7 dias para manter uma atividade de Fator VIII de 30% a 60% (UI/dL).

Durante o curso do tratamento, a determinação apropriada dos níveis de fator VIII é aconselhada para guiar a dose a ser administrada e a frequência das infusões repetidas. No caso de intervenções cirúrgicas em particular, o monitoramento preciso da terapia de substituição por

meio de análise da coagulação (atividade de fator VIII plasmático) é indispensável. Pacientes isolados podem variar a sua resposta ao fator VIII, atingindo diferentes níveis na recuperação in vivo, e demonstrando diferentes meias-vidas.

Para profilaxia de longa duração contra sangramento em pacientes com hemofilia A severa, as doses usuais são 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes mais jovens, intervalos menores de dosagem ou doses mais altas podem ser necessários.

#### ***Dose em grandes cirurgias***

Grandes cirurgias devem apenas ser realizadas quando os níveis de fator VIII puderem ser testados. O sangue deve ser testado para anticorpos (inibidores) para fator VIII. Se os anticorpos não estiverem presentes, uma dose de 35-50 UI por kg de peso corporal é administrada antes da operação. Durante os primeiros dias após a operação a concentração de fator VIII plasmática é usualmente checada em períodos regulares e a dose repetida a cada 8 ou 24 horas, conforme necessário. Após estes primeiros dias, o número de vezes que a dose é administrada pode ser reduzido. O tratamento normalmente continua por 10 dias ou mais.

Se a concentração de fator VIII não alcançar o nível esperado, ou se cair mais rápido que o esperado (dentro de 12 horas), um inibidor de fator VIII pode estar presente, o que deve ser confirmado através de testes laboratoriais.

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100):** Hipersensibilidade ou reações alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimação e incômodo no local da injeção, calafrios, vermelhidão, urticária generalizada, dor de cabeça, hipotensão, letargia, náusea, inquietação, taquicardia, opressão torácica, formigamento, vômito e dificuldade respiratória) foram observadas de forma não frequente e podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia severa (incluindo choque).

**Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000):** Em ocasiões raras observou-se febre.

Pacientes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para fator VIII. Se tais inibidores ocorrerem, a condição irá se manifestar como uma resposta de insuficiência clínica.

Em tais casos, é recomendado que um centro especializado em hemofilia seja contatado. Não há experiência clínica no tratamento de pacientes previamente não tratados (PUPS).

Nenhum dos pacientes previamente tratados (PTPs) desenvolveu inibidores nos testes clínicos.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Nenhum sintoma de superdose com fator VIII de coagulação humano foi relatado.

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

#### **III) DIZERES LEGAIS**

##### **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

##### **USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

##### **VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

Registro no M.S. n.º: 1.2361.0056

Farmacêutica Responsável:

Lenita A. Alves Gnochi CRF-SP: 14.054

Fabricado por:

BPL – Bio Products Laboratory Limited

Elstree – Reino Unido

Importado e Distribuído com Exclusividade por:

Meizler UCB Biopharma S.A.

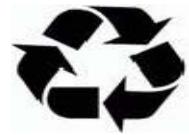
Endereço: Al. Araguaia, 3833 - Tamboré

CEP.: 06455-000 - Barueri - SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

Nº lote, data de fabricação e validade: vide embalagem externa.

Logo do SAC: 0800-166616



0302001046 R2 Rev. janeiro 2014

## Histórico de alteração para bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
1051669/13-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2013	13/12/2013	NA
Submissão atual	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/01/2014	06/01/2014	III) DIZERES LEGAIS Correção do nome da cidade, onde está localizada a empresa fabricante