

AnexoA

Folha de rosto para a bula

FANHDI

Grifols Brasil Ltda.

PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI

## BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

### PARTE I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIFOLS BRASIL, LTDA.

**Fanhdi® 250, 500, 1000 e 1500 UI**

fator VIII da coagulação

#### Formas farmacêuticas e apresentações:

Apresentado em frasco com injetável liofilizado com 250, 500, 1000 ou 1500 UI de fator VIII + seringa pré-carregada com diluente de 10 ml para as apresentações de 250, 500 e 1000 UI ou 15 ml para a apresentação de 1500 UI.

Composição:

Princípio ativo:

FATOR VIII	250 UI	500 UI	1000 UI	1500 UI
(Proteínas totais	≤ 90 mg	≤ 90 mg	≤ 90 mg	≤ 135 mg)

Excipientes:

Albumina Humana				
Arginina				
Histidina				
Água para injeção	10 ml	10 ml	10 ml	15 ml

Administração:

Intravenosa

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### PARTE II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Prevenção e controle de hemorragias em pacientes com déficit moderado ou grave de fator VIII devido à hemofilia A.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não procede.

#### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Fanhdi® é um concentrado liofilizado de FVIII altamente puro e estável, obtido a partir de plasma humano mediante um processo de purificação contínuo, que consiste em uma precipitação com polietilenoglicol (PEG) seguido de uma cromatografia de afinidade e de precipitações com cloreto de sódio e glicina.

O produto em seu envase final apresenta uma atividade específica de no mínimo 2,5 a 10 UI/mg de proteína dependendo de suas apresentações (250, 500, 1000 ou 1500 UI).

A atividade específica, excluindo o estabilizante natural FVW e a albumina, é superior a 1000 UI/mg de proteínas.

O processo de obtenção utilizado na produção de Fanhdi® foi validado para inativação/eliminação viral, utilizando HIV e vírus modelo para vírus com e sem cápsula.

Foram estudadas duas etapas específicas de inativação: o tratamento com tri-n-butilfosfato (TNBP) e Tween 80 e o tratamento térmico a  $81 \pm 1$  °C durante 72 - 74 horas e duas etapas do processo para a eliminação/inativação: precipitação com polietilenoglicol e cromatografia de afinidade, resultando, em conjunto, em um bom nível de eliminação/inativação viral.

O fator VIII é uma proteína plasmática formada por duas subunidades com funções fisiológicas, propriedades bioquímicas e controle genético diferentes: Fator VIII coagulante (FVIII:C); fator VIII Von Willebrand (FVIII:FVW). O FVIII:C é o responsável da ação coagulante do plasma. Sua atividade está muito reduzida na hemofilia A, com o qual se faz necessária uma terapia de reposição.

O FVIII:FVW favorece a adesão de plaquetas ao endotélio vascular e desempenha um papel importante na agregação plaquetária. Alterações funcionais deste fator dão lugar à hemorragia e complicações trombóticas (enfermidade de Von Willebrand).

A ação farmacológica do FVIII é amplamente apoiada pela bibliografia publicada sobre este tema.

O fator VIII/FVW é uma glicoproteína multimérica formada por diferentes unidades polipeptídicas, de elevado peso molecular e corresponde a uma  $\alpha_2$ -globulina. Um dos seus componentes é o fator VIII:C com um peso molecular aproximado de 270.000.

O fator VIII:C é essencial no processo de coagulação sanguínea e sua ação tem através de via intrínseca, dando lugar finalmente ao ativador da protrombina ou protrombinase.

O Fanhdi® é administrado via intravenosa. Uma vez injetado, sua distribuição, metabolismo e eliminação seguem um modelo bicompartimental.

O valor da meia-vida biológica do Fator VIII é normalmente de 12 horas.

#### Indução da Tolerância Imunológica (ITI)

Foram coletados dados sobre a Indução da Tolerância Imunológica (ITI) em pacientes pediátricos e adultos com hemofilia A que desenvolveram inibidores contra o FVIII. Os 57 pacientes provenientes de um estudo retrospectivo e os 14 pacientes provenientes de estudos prospectivos incluíram um amplo espectro de pacientes com tratamento primário e de resgate com prognóstico variado para a obtenção da tolerância imunológica. Os dados mostram que o Fanhdi foi utilizado para induzir tolerância imunológica. Em pacientes nos quais se atingiu a tolerância, a hemorragia pôde ser

evitada ou controlada quer em tratamento profilático ou “on-demand” (tratamento baseado no episódio) utilizando o concentrado de FVIII.

#### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Utilizar com precaução em pacientes com reações alérgicas conhecidas aos componentes da preparação.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

No caso de aparecerem reações alérgicas ou anafiláticas, deverá suspender-se imediatamente a infusão (devem-se seguir os procedimentos do tratamento de choque).

Após a administração repetida de concentrados de fator VIII humano, o nível de inibidores no plasma deve ser determinado.

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção dos doadores, a realização de provas de detecção para as doações individuais e das mesclas de plasma para marcadores específicos de infecção, e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/eliminação de vírus. Apesar destas medidas, caso sejam administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. Isso é aplicável também aos vírus desconhecidos ou emergentes e a outros patógenos.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para os vírus encapsulados como o VIH, VHB e VHC, e para o vírus não encapsulado da hepatite A. As medidas tomadas podem ter um valor limitado para vírus não encapsulados tais como o parvovírus B19.

A infecção por parvovírus B19 pode ser grave para uma mulher grávida (infecção fetal) e para sujeitos com imunodeficiência ou com uma produção aumentada de hemácias (exemplo: com anemia hemolítica).

Recomenda-se a vacinação apropriada (hepatite A e B) para os pacientes que recebam regularmente concentrados de fator VIII obtidos de plasma humano.

Cada vez que se administra Fanhdi a um paciente, recomenda-se indicar o nome e o número de lote do medicamento para se manter um vínculo entre o paciente e o lote do medicamento.

#### **Gravidez e lactação**

Não se demonstrou a inocuidade deste produto para o seu uso durante a gestação através de ensaios clínicos controlados.

Os estudos em animais são insuficientes para assegurar a segurança com respeito à reprodução, desenvolvimento do embrião ou feto, curso da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal. Portanto, durante a gestação e o aleitamento pode-se utilizar os concentrados de fator VIII unicamente se forem explicitamente necessários.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram descritas.

### Incompatibilidades

Fanhdi® não deve ser misturado a outros medicamentos.

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

Este produto é válido por um período de até 3 (três) anos após sua data de fabricação desde que conservado adequadamente como descrito na embalagem.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Não congelar.

Após a reconstituição o produto é estável química e fisicamente durante 12 horas a 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes de seu uso são responsabilidade do usuário e, normalmente não será mais que 24 horas à 2 °C - 8 °C, a menos que a reconstituição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

Em nenhuma hipótese, a fração não utilizada poderá ser aproveitada, nem mesmo se guardada sob refrigeração.

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

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O produto deve ser levado à temperatura ambiente (sem ultrapassar os 30 °C) antes de sua administração. Administre Fanhdi® unicamente por via intravenosa. A velocidade de administração não deve ultrapassar os 10 ml/min.

Cada frasco de Fanhdi® vai acompanhado da seringa pré-carregada com diluente e dos acessórios necessários para sua reconstituição e administração: microfiltro, 2 toalhas com álcool, adaptador de frasco e equipo de infusão.

Preparação da solução:

1. Aquecer o frasco e a seringa de dissolvente sem ultrapassar os 30 °C.
2. Acoplar o êmbolo à seringa de dissolvente.
3. Remover o lacre do filtro da embalagem. Remover o protetor da ponta da seringa do dissolvente e acoplá-la ao filtro.
4. Remover o lacre do adaptador do frasco e acoplá-lo ao conjunto seringa/filtro.
5. Remover o lacre do frasco, desinfetando a tampa com o lenço anti-séptico.
6. Introduzir o perfurador do adaptador no frasco.
7. Transferir todo o dissolvente da seringa para o frasco.

8. Agitar o frasco através de giros suaves até a total dissolução. Como todos os produtos de administração parenteral, não utilizar se a dissolução for incompleta ou apresentar partículas.

9. Separar o conjunto filtro/seringa do restante momentaneamente a fim de remover o vácuo.

10. Inverter o frasco e aspirar o conteúdo para a seringa.

11. Preparar o local da injeção no paciente, separar a seringa do restante e injetar o produto utilizando a agulha borboleta com cânula fornecida ou com uma agulha estéril a uma velocidade de 3 ml/min por via intravenosa. A velocidade de administração não deve ultrapassar os 10 ml/min a fim de evitar reações vasomotoras.

Não reutilizar os equipos de administração.

A dose e a duração do tratamento com Fanhdi® deve ajustar-se às necessidades individuais de cada paciente.

A dose necessária pode ser calculada utilizando-se a seguinte fórmula como guia:

**“Nº de unidades de fator VIII requeridas (UI) = Peso corporal (Kg) x Aumento desejado de FVIII (%) x 0,5”**

Este cálculo está baseado no fato de que 1 UI de FVIII por kg de peso corporal aumenta a atividade plasmática de FVIII em aproximadamente 2% (ou seja: são necessários 0,5 UI/kg peso para aumentar em 1% o nível de FVIII no plasma).

Os níveis de FVIII plasmáticos do paciente devem ser determinados e monitorizados durante o tratamento com Fanhdi®. Isto é particularmente importante no caso de intervenções cirúrgicas.

Tipo de hemorragia	Nível plasmático de atividade de FVIII terapeuticamente necessário	Período durante o qual é necessário manter tal nível plasmático de atividade de FVIII
- Hemorragias menores:  - Hemorragias em articulações	30%	Pelo menos 1 dia, dependendo da gravidade da hemorragia
- Hemorragias maiores:  - Hemorragias em músculos  - Extrações dentárias  - Traumatismo craniano leve  - Intervenções cirúrgicas menores  - Hemorragias na cavidade bucal	40 - 50%	3 - 4 dias ou até alcançar uma recuperação adequada
- Hemorragias que representam risco de vida:	60 - 100%	Tratamento durante 7 dias. A partir de então, terapia durante pelo menos outros 7 dias

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervenções cirúrgicas maiores</li> <li>- Hemorragias gastrintestinais</li> <li>- Hemorragias intracranianas, intraabdominais ou intratorácicas</li> <li>- Fraturas</li> </ul>		
--	--	--

#### Pacientes com inibidores:

Se o fator VIII plasmático não alcançar os níveis esperados no paciente, ou se não for possível controlar a hemorragia após uma dose adequada, deve-se suspeitar da presença de um inibidor.

Os hemofílicos com anticorpos contra o fator VIII (inibidores) requerem uma terapia específica.

Pode-se obter imunotolerância mediante o tratamento com o concentrado de fator VIII de coagulação do plasma humano.

#### Profilaxia:

Para a profilaxia a longo prazo de hemorragias em pacientes com hemofilia A grave, deve-se administrar Fanhdi® em doses de 10 - 50 UI/kg, em intervalos de 2 - 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes jovens, podem ser necessários intervalos mais curtos ou doses maiores.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

- Em raras ocasiões observaram-se reações alérgicas ou anafiláticas;
- São raros os casos em que se observou aumento da temperatura;
- Desenvolvimento de anticorpos contra o fator VIII;
- Apesar do baixo conteúdo em isoaglutininas, existe algum risco de hemólise intravascular;
- Não é possível excluir-se totalmente a transmissão de agentes infecciosos (ver item 5.AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

A frequência foi determinada utilizando o seguinte critério:

Não existem dados robustos sobre a frequência dos efeitos indesejáveis dos ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em “[www.anvisa.com.br](http://www.anvisa.com.br)”, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

### **10. SUPERDOSE**

Não se conhecem suas consequências, visto que não foram descritos casos de superdosagem.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 709 2444, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

**PARTE III - DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.3641.0003.003-4 - 250 UI

Registro: 1.3641.0003.002-6 - 500 UI

Registro: 1.3641.0003.001-8 - 1000 UI

Registro: 1.3641.0003.004-2 - 1500 UI

Responsável técnico: Luiz C. de Almeida CRF/PR: 012968

Produzido por:

**Instituto Grifols, S.A.**

Can Guasch, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - ESPANHA

Importado e Registrado por:

**Grifols Brasil, Ltda.**

Rua Visconde de Nacar, nº 1160,

Centro, CEP: 80.410-201,

Curitiba, PR. Brasil,

11º andar, unidade 1102

CNPJ: 02513899/0001-71

SAC: 0800 709 2444

**Uso restrito a estabelecimentos de saúde**

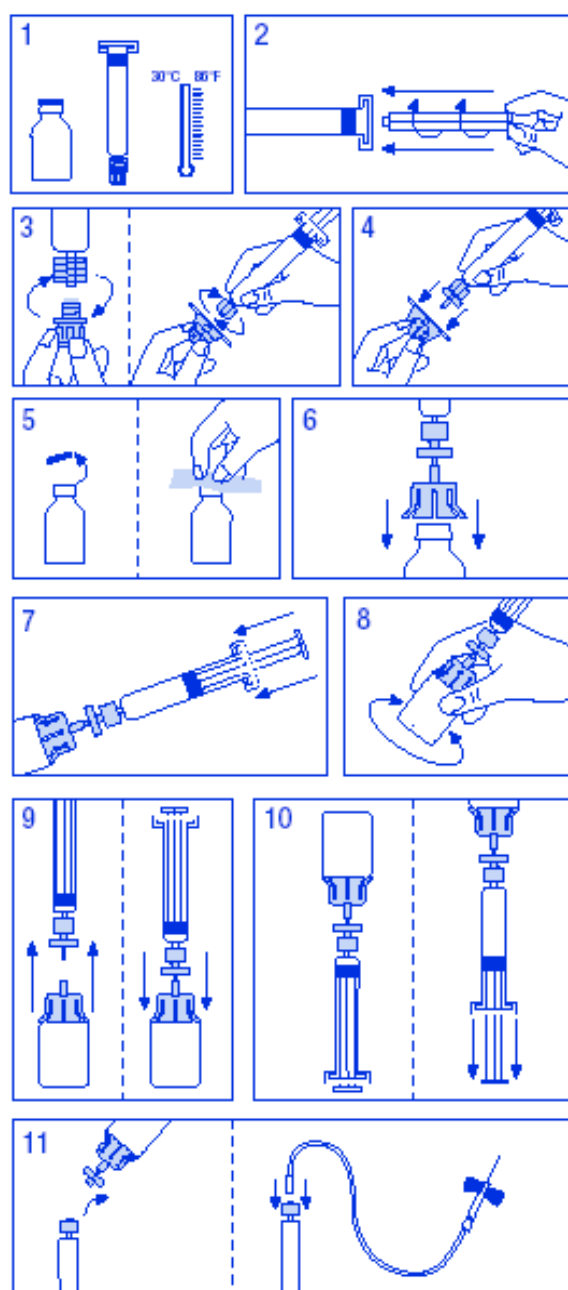
**Uso profissional**

**Venda sob prescrição**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/03/2024







**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
11/03/2015	0217846150	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
24/06/2015	0556722150	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Características Farmacológicas	VPS	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI
14/08/2027	1706564170	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização do material de acondicionamento devido a mudança de endereço da Grifols Brasil Ltda	VP/VPS	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI
20/03/2024	0346924243	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	20/03/2024	0346859243	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022	20/03/2024	Harmonização de textos em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 768 de 12 de dezembro de 2022.	VP/VPS	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI
23/10/2024	1458579247	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do formato da bula do profissional de saúde em adequação a ao § 3 do art. 5º da RDC Nº 47/2009.	VPS	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI
11/02/2025		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Correção da data de aprovação da VP e VPS.	VP/VPS	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI