

FACTANE® (fator VIII)

LFB– Hemoderivados e Biotecnologia Ltda

Pó liofilizado e solução diluente

100 UI/ml

2,5 ml, 5 ml, 10 ml

TEXTO DE BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

FACTANE®

fator VIII da coagulação 100 UI/ml

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

VIA DE ADMINISTRAÇÃO - INTRAVENOSA

APRESENTAÇÕES:

Pó liofilizado e solução diluente 100 UI/ml (2,5 ml, 5 ml, 10 ml)

- 1 frasco de Pó liofilizado 250 UI de FACTANE + 1 frasco com 2,5 ml de diluente + sistema de transferência.

- 1 frasco de Pó liofilizado 500 UI de FACTANE + 1 frasco com 5 ml de diluente + sistema de transferência.

- 1 frasco de Pó liofilizado 1.000 UI de FACTANE + 1 frasco com 10 ml de diluente + sistema de transferência.

COMPOSIÇÃO:

Composição	Quantidade		
Pó Liofilizado			
Fator VIII de coagulação *	250 UI	500 UI	1.000 UI
Glicina (mg)	18,75	37,50	75,00
Cloridrato de Lisina (mg)	13,75	27,50	55,00
Cloreto de Cálcio (mg)	0,375	0,750	1,50
Sacarose (mg)	125	250	500
Manitol (mg)	100	200	400
Solução para reconstituição			
Água para injeção (ml)	2,5	5,0	10,0

* O fator de von Willebrand está presente em níveis aproximados de 20 UI/ml.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FACTANE é indicado no tratamento e na prevenção de hemorragias e em situações cirúrgicas em que haja deficiência de fator VIII (hemofilia A).

FACTANE pode ser utilizado em pacientes com inibidores do fator VIII que não excedam a 5 UB por ml.

FACTANE não contém fator Willebrand em quantidade suficiente para ser utilizado sozinho na doença de Willebrand.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

FACTANE apresenta boa eficácia clínica, sendo comprovado em tratamentos sob diferentes situações ou na prevenção de episódios de sangramentos. Durante um estudo foram documentados: 38 pacientes, 650 episódios de sangramento, 2 sangramentos maiores e 20 procedimentos cirúrgicos. Além disso, 1086 injeções profiláticas e 70 injeções preventivas foram administradas. Um total de 2494 CED foram avaliadas durante diferentes situações clínicas. Nos episódios de sangramento menores, 74% foram tratados com apenas uma injeção com dose média de 35 UI/kg/injeção. Esses dados são concordantes com os da literatura, que demonstraram que 70 a 82% dos episódios de sangramento menores são tratados com apenas uma injeção, sendo o fator VIII derivado de plasma ou recombinante (1,2,3). Em 22 casos de sangramento severo ou de alto risco (20 procedimentos cirúrgicos e 2 sangramentos maiores), a eficácia do tratamento foi considerada excelente ou boa, estando de acordo com os dados apresentados na literatura.

1. Powell JS, Bush M, Harisson J, et al. Haemophilia. 2000; 6:140-149
2. Seremetis S, Lusher JM, Adildgaard CF, et al. Haemophilia. 1999; 5:9-16
3. Aygören-Pürsün E, Scharer I and German Kogenate Study Group. Thromb Haemost. 1997; 78:1352-6

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

FACTANE contém principalmente fator VIII de coagulação, uma proteína encontrada no plasma e necessária para a formação do coágulo. A administração de fator VIII possibilita hemostasia em pacientes com hemofilia A.

A hemofilia A é uma anomalia hereditária da coagulação sanguínea que se deve a uma deficiência em fator VIII, provocando hemorragias abundantes de forma espontânea ou em virtude de um traumatismo de origem acidental ou cirúrgica.

O fator VIII: C é a parte coagulante do complexo fator VIII que circula no plasma, ele se encontra associado de forma não covalente ao fator von Willebrand. Essas duas proteínas possuem propriedades biológicas e imunológicas distintas e estão sob controle genético diferente. O fator VIII: C age como co-fator do fator IX, com o objetivo de ativar o fator X. Uma vez ativado, o fator X converte a protrombina em trombina que, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina, resultando na formação do coágulo.

A administração do fator VIII, também pode corrigir deficiências provocadas por inibidores circulantes quando o nível do inibidor não ultrapassar 5 Unidades Bethesda (UB) por ml.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do produto foi avaliada em um estudo com 12 pacientes com idade entre 12-67 anos e peso médio de 65 kg (38-100). Todos eram considerados pacientes

com hemofilia severa (nível plasmático de FVIII < 1 UI/dl). A dose de injeção foi de 50 UI/kg de FVIII (FVIII:C), como descrito na Farmacopéia Européia. A recuperação foi expressa de acordo com o peso do paciente em UI/dl/UI/kg e expressa em porcentagem (%) corrigida para o volume do plasma.

a) **absorção:** a rota de administração via intravenosa, mostrou que a mesma permanece poucos minutos no setor vascular.

b) **distribuição:** o pico plasmático ocorreu em cerca de 15 minutos após a administração.

c) **biotransformação:** a meia vida do FVIIC foi de $12,1 \pm 4,7$ horas. A recuperação foi de $2,6 \pm 0,7$ UI/dl/UI/kg. Os valores obtidos foram semelhantes aos obtidos na literatura.

Para confirmação dos resultados obtidos, outro estudo foi realizado com 5 pacientes, que foram acompanhados durante 6 meses de uso do produto. Os resultados obtidos após o início do tratamento e após 6 meses de uso, foram similares, indicando a alta segurança imunológica do Factane.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nunca usar FACTANE: em caso de alergia a um dos constituintes da preparação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento contém SACAROSE.

É recomendado que pacientes recebendo regularmente FACTANE estejam corretamente vacinados contra a hepatite A e a hepatite B.

Assim como em qualquer produto proteico, reações alérgicas são possíveis de acontecer.

Os pacientes devem ser informados dos primeiros sinais de hipersensibilidade: urticária (generalizada ou não), opressão torácica, sibilo, hipotensão e anafilaxia.

Se esses sintomas ocorrerem, a administração deve ser interrompida imediatamente.

Devem ser adotadas medidas terapêuticas habitualmente aplicadas em casos de estado de choque.

As fórmulas de cálculo da posologia proposta permitem estimar a dose necessária, mas recomenda-se que sejam realizados exames laboratoriais apropriados em intervalos regulares, para verificar se a taxa plasmática de fator VIII desejada foi atingida e se mantém. No caso de intervenção cirúrgica importante é particularmente indispensável um controle minucioso do tratamento substitutivo, mediante testes de coagulação.

Após vários tratamentos com doses aparentemente corretas de fator VIII, se não houver resposta clínica ou se os níveis de fator VIII não atingirem o previsto, é indispensável que se investigue a presença de inibidor do fator VIII (anticorpo neutralizante do fator VIII). Se for comprovada a presença de inibidor no plasma, será necessário determinar o

seu título em unidades internacionais por meio de exames laboratoriais adequados, principalmente no caso de pacientes que não tenham sido previamente tratados.

Tratando-se de medicamentos preparados a partir de sangue ou de plasma humano, o risco de transmissão de agentes infecciosos não pode ser definitivamente afastado. Isto se aplica igualmente a agentes patogênicos cuja natureza ainda não foi estudada. Entretanto, esse risco é limitado através do:

- controle rigoroso efetuado durante a seleção de doadores através de entrevista médica e triagem sorológica para os principais vírus patogênicos (HIV, HBV, HCV);
- teste de genoma viral da hepatite C nas amostras de plasma; e
- procedimentos de eliminação/inativação viral incluídos no processo produtivo, cuja eficácia foi comprovada com vírus-modelo do HIV, HCV, HBV, HAV e parvovirus B19.

A eficácia da eliminação/inativação viral mostra-se limitada em relação a certos vírus particularmente resistentes, como o parvovirus B19.

Dirigindo e operando máquinas

Não foram observados efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas atribuídos ao fator VIII.

Gravidez

Hemofilia A é uma enfermidade que afeta quase exclusivamente os indivíduos de sexo masculino. Por isso, não foi possível avaliar a inocuidade dos concentrados de fator VIII em mulheres grávidas através de estudos clínicos controlados. Os estudos realizados no modelo animal não são suficientes para avaliar a segurança referente à reprodução, à gravidez e ao desenvolvimento fetal e pós-natal. Por conseguinte, esta preparação só deve ser utilizada durante a gravidez e/ou lactação em casos de extrema necessidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até hoje não foi observada nenhuma interação desta preparação de fator VIII com outros medicamentos. Entretanto, desaconselha-se associá-la a outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Na sua embalagem original, FACTANE deve ser conservado sob refrigeração a 2°-8°C. Não congelar. Proteger da luz.

Prazo de validade

Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, FACTANE apresenta o prazo de validade de 36 meses.

A solução é incolor ou ligeiramente opalescente. Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósitos.

Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente. Não agitar.

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.

Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em 3 horas. No entanto, é recomendado o uso imediato.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Em geral, a administração de uma UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo leva um aumento de cerca de 2 % nos níveis plasmáticos de fator VIII. As seguintes fórmulas permitem o cálculo da dose necessária para a obtenção de uma determinada resposta (I) ou a resposta esperada a partir da administração de uma determinada dose (II):

I) Quantidade de UI necessária = peso corpóreo (Kg) X aumento do nível de fator VIII desejado (% do normal) x 0,5

II) Aumento esperado do nível de fator VIII (% do normal) =
$$\frac{2 \times \text{quantidade de UI administrada}}{\text{peso corpóreo (Kg)}}$$

As doses e a duração do tratamento devem ser individualizadas em função das necessidades do paciente (peso, gravidade dos problemas de hemostasia, localização e gravidade da hemorragia, taxa de fator VIII desejada e presença de inibidor). O quadro abaixo fornece uma indicação dos valores mínimos da taxa plasmática de fator VIII. Nas diferentes situações hemorrágicas descritas, a atividade do fator VIII não deve ser inferior à taxa indicada (em % do normal) durante o período mencionado.

Esta preparação de fator VIII pode ser igualmente utilizada na profilaxia de hemorragias, em doses adaptadas a cada indivíduo. Posologias de 15 a 30 UI/Kg de peso administradas em intervalos de 2 a 3 dias, possibilitaram o controle efetivo de numerosos episódios hemorrágicos.

O tratamento da hemofilia A deve ser controlado regularmente, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII. Se não for possível obter os níveis plasmáticos desejados de fator VIII ou se o sangramento não puder ser controlado após a administração de uma dose adequada, é necessário pesquisar a presença de inibidores. Nesses casos (ineficácia terapêutica e aumento de inibidores), deve-se avaliar os benefícios do tratamento com fator VIII.

Caso de pacientes apresentando inibidor:

Esta preparação de fator VIII pode se mostrar eficaz em pacientes que desenvolverem, durante o tratamento, um nível de inibidor do fator VIII (anticorpo neutralizante)

inferior a 5 unidades Bethesda (UB). Os níveis plasmáticos de fator VIII permitem verificar a adequação do tratamento substitutivo. Os títulos de fator VIII devem ser medidos para garantir que uma resposta anamnésica não tenha ocorrido.

Em caso de pacientes que apresentam títulos elevados de inibidor, superior a 5 UB, a administração de altas doses desta preparação de fator VIII pode ser necessária para o controle de hemorragias graves. Em certos casos, as altas doses necessárias à manutenção de um nível plasmático suficiente de fator VIII podem dificultar a aplicação do tratamento. Se não for possível obter a hemostasia com a preparação de fator VIII em presença de um título elevado de inibidor, deve-se considerar a possibilidade de utilizar um concentrado de complexo protrombínico ativado ou um concentrado de fator VII ativado. Este tipo de tratamento deve ser administrado por médicos especialistas em Hemofilia A.

Acidente hemorrágico e ato cirúrgico	Níveis plasmáticos necessários de fator VIII*	Frequência das injeções e tempo que os níveis terapêuticos de plasma devem ser mantidos
Hemorragias leves: hematoma, hemoartrose, epistaxe.	15 - 30 %	Pelo menos 1 injeção, em função da gravidade da hemorragia.
Hemorragias moderadas e graves: hemorragias muscular ou bucal e traumatismo craniano leve. Procedimentos cirúrgicos moderados: incluindo extrações dentárias.	30 - 50 %	De 2 a 4 dias ou até a cicatrização satisfatória
Hemorragias graves com risco de vida: hemorragias intracranianas, intra-abdominais, intratorácicas, cerebrais e gastrointestinais. Intervenções cirúrgicas importantes:	50 - 100 %	Durante 7 dias, seguidos de um tratamento de pelo menos mais 4 a 7 dias, de modo que os níveis de fator VIII sejam mantidos entre 30 e 50 %.


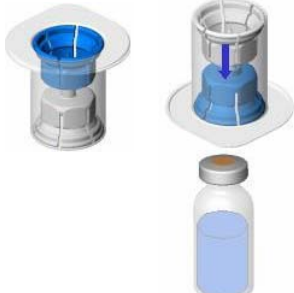
(*Medido como atividade e expresso como % dos níveis normais)

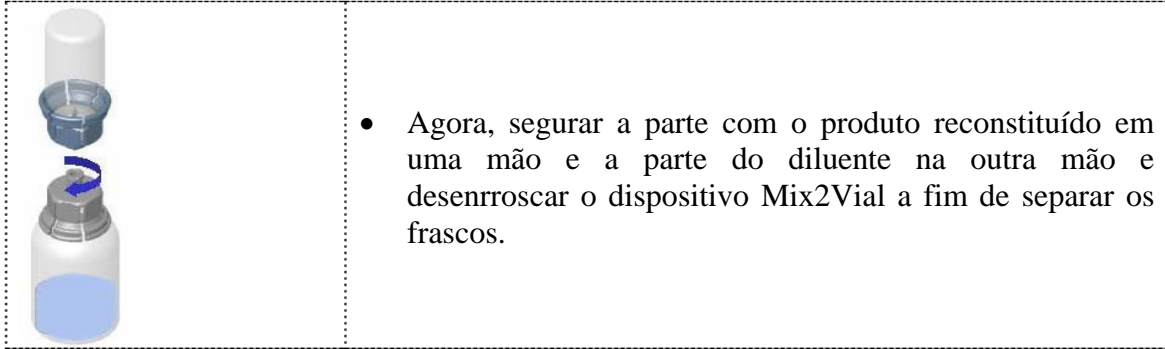
Importante:

A dose e frequência das injeções de fator VIII de coagulação humana devem sempre ser adaptadas a cada caso individual e devem ser baseadas na eficácia clínica encontrada e também nos níveis de fator VIII circulantes.

Modo de administração

Reconstituição:

	<ul style="list-style-type: none">• Se necessário, deixar os dois frascos (pó e diluente) atingirem a temperatura ambiente.
	<ul style="list-style-type: none">• Retirar a cápsula protetora do frasco de diluente (água para preparações injetáveis) e do frasco de pó.• Desinfetar a superfície de cada tampa.
	<ul style="list-style-type: none">• Retirar a cápsula do dispositivo Mix2Vial.• Sem remover o dispositivo de sua embalagem, anexar a extremidade azul do Mix2Vial à tampa do frasco do diluente.
	<ul style="list-style-type: none">• Retirar e descartar a embalagem, tomando cuidado para não tocar na parte recém exposta do dispositivo.
	<ul style="list-style-type: none">• Virar o conjunto frasco de diluente com dispositivo sobre o frasco de pó, anexando-o à parte transparente do dispositivo. Automaticamente, o diluente será transferido para o frasco de pó.• Segurar o conjunto e agitar, gentilmente, para a completa dissolução do produto.



A solubilização geralmente é instantânea e deve ser total em menos de 10 minutos.

A solução é incolor ou ligeiramente opalescente. Não se deve utilizar a solução se o seu aspecto for turvo ou se contiver depósitos.

A solução deve ser administrada imediatamente após a reconstituição.

FACTANE não deve ser misturado com nenhuma outra substância ou produto medicinal.

Administração:

Segure o frasco do produto reconstituído na posição vertical enquanto enrosca uma seringa estéril no dispositivo Mix2Vial. Lentamente, aspire o produto para a seringa.

Quando o produto for transferido para a seringa, segure-a firmemente (com o pistão apontando para baixo), desenrosque o dispositivo Mix2Vial e o substitua por uma agulha intravenosa ou agulha borboleta.

Expelir o ar da seringa e puncionar o acesso venoso após desinfecção da pele.

FACTANE deve ser aplicado por via intravenosa, em dose única, imediatamente depois da reconstituição, a uma taxa de infusão máxima de 4 ml/minuto, por profissional habilitado e sob supervisão médica.

Toda a solução não utilizada deve ser eliminada por métodos apropriados.

Se a dose de FACTANE não foi administrada

Não administrar uma dose dupla para compensar a dose que não foi administrada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O aparecimento de um inibidor do fator VIII em pacientes portadores de hemofilia A é uma complicação bem conhecida, podendo resultar em uma resposta clínica insuficiente.

Foi relatado desenvolvimento desses inibidores tanto em pacientes previamente tratados como não previamente tratados com fator VIII.

Pacientes tratados devem ser submetidos a uma rigorosa vigilância clínica e laboratorial, de maneira a se detectar o desenvolvimento de anticorpos inibidores.

A frequência de reações adversas é avaliada seguindo as seguintes especificações: Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), muito rara ($< 1/10,000$) e desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Reações raras:

- Alergias, que podem, em alguns casos, progredir para severas reações anafiláticas (incluindo choque);

Reações cuja frequência é desconhecida:

- Desordens psiquiátricas: inquietação;
- Desordens no sistema nervoso: dor de cabeça, letargia, formigamento;
- Desordens cardíacas: taquicardia;
- Desordens vasculares: hipotensão e ondas de calor;
- Desordens torácico respiratórias e mediastinal: dispneia, sibilo;
- Desordens gastrointestinais: náusea e vômito;
- Desordens da pele e tecido subcutâneo: prurido, eritema, urticária e angioedema;
- Desordens gerais e alterações no local de administração: opressão torácica, edema local, edema generalizado, dor no local da perfusão, arrepios, astenia;
- Desordens no sistema imune: hipersensibilidade e choque anafilático;
- Febre.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.notivisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não se tem conhecimento de efeitos adversos decorrentes de uma superdosagem acidental de FACTANE.

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

DIZERES LEGAIS

FACTANE® 250 UI Registro MS n°: 1.6307.0002.004-2

FACTANE® 500 UI Registro MS n°: 16307.0002.005-0

FACTANE® 1000 UI Registro MS n°: 16307.0002.006-9

Farm. Resp.: Aline Voijtla Balthazar CRF-RJ n°15497

Fabricado e Embalado (embalagem primária) por: LFB BIOMEDICAMENTS

59-61, rue de Trévisé - 59000

LILLE – França

Embalado (embalagem secundária) por: DELPHARM LILLE SAS

Zone Industrielle de Roubaix Est Rue de Toufflers - 59390
Lys Lez Lannoy - França

Importado por: LFB – Hemoderivados e Biotecnologia Ltda
Av. das Américas n.º 500 – Bloco 11, sala 101
CEP: 22640-100 CNPJ: 07.207.572/0001-95

SERVIÇO ATENDIMENTO CLIENTE: 0800 039 1779

Matéria prima de origem brasileira. Produto para uso exclusivo no Brasil. Venda proibida.

Uso restrito a hospitais.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/07/2015



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10463 - PRODUTO BIOLÓGICO -Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações Composição Características farmacológicas Advertências e precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar Reações adversas Superdose	VPS	Pó liofilizado e solução diluída 2,5 ml, 5 ml, 10 ml

FACTANE® (fator VIII)

LFB– Hemoderivados e Biotecnologia Ltda

Pó liofilizado e solução diluente

100 UI/ml

2,5 ml, 5 ml, 10 ml

TEXTO DE BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

FACTANE®

fator VIII da coagulação 100 UI/ml

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

VIA DE ADMINISTRAÇÃO - INTRAVENOSA

APRESENTAÇÕES:

Pó liofilizado e solução diluente 100 UI/ml (2,5 ml, 5 ml, 10 ml)

- 1 frasco de Pó liofilizado 250 UI de FACTANE + 1 frasco com 2,5 ml de diluente + sistema de transferência e agulha-filtro.

- 1 frasco de Pó liofilizado 500 UI de FACTANE + 1 frasco com 5 ml de diluente + sistema de transferência e agulha-filtro.

- 1 frasco de Pó liofilizado 1.000 UI de FACTANE + 1 frasco com 10 ml de diluente + sistema de transferência e agulha-filtro.

COMPOSIÇÃO:

Composição	Quantidade		
Pó Liofilizado			
Fator VIII de coagulação *	250 UI	500 UI	1.000 UI
Glicina (mg)	18,75	37,50	75,00
Cloridrato de Lisina (mg)	13,75	27,50	55,00
Cloreto de Cálcio (mg)	0,375	0,750	1,50
Sacarose (mg)	125	250	500
Manitol (mg)	100	200	400
Solução para reconstituição			
Água para injeção (ml)	2,5	5,0	10,0

* O fator de von Willebrand está presente em níveis aproximados de 20 UI/ml.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FACTANE é indicado no tratamento e na prevenção de hemorragias e em situações cirúrgicas em que haja deficiência de fator VIII (hemofilia A).

FACTANE pode ser utilizado em pacientes com inibidores do fator VIII que não excedam a 5 UB por ml.

FACTANE não contém fator Willebrand em quantidade suficiente para ser utilizado sozinho na doença de Willebrand.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

FACTANE apresenta boa eficácia clínica, sendo comprovado em tratamentos sob diferentes situações ou na prevenção de episódios de sangramentos. Durante um estudo foram documentados: 38 pacientes, 650 episódios de sangramento, 2 sangramentos maiores e 20 procedimentos cirúrgicos. Além disso, 1086 injeções profiláticas e 70 injeções preventivas foram administradas. Um total de 2494 CED foram avaliadas durante diferentes situações clínicas. Nos episódios de sangramento menores, 74% foram tratados com apenas uma injeção com dose média de 35 UI/kg/injeção. Esses dados são concordantes com os da literatura, que demonstraram que 70 a 82% dos episódios de sangramento menores são tratados com apenas uma injeção, sendo o fator VIII derivado de plasma ou recombinante (1,2,3). Em 22 casos de sangramento severo ou de alto risco (20 procedimentos cirúrgicos e 2 sangramentos maiores), a eficácia do tratamento foi considerada excelente ou boa, estando de acordo com os dados apresentados na literatura.

1. Powell JS, Bush M, Harisson J, et al. Haemophilia. 2000; 6:140-149
2. Seremetis S, Lusher JM, Adildgaard CF, et al. Haemophilia. 1999; 5:9-16
3. Aygören-Pürsün E, Scharrer I and German Kogenate Study Group. Thromb Haemost. 1997; 78:1352-6

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

FACTANE contém principalmente fator VIII de coagulação, uma proteína encontrada no plasma e necessária para a formação do coágulo. A administração de fator VIII possibilita hemostasia em pacientes com hemofilia A.

A hemofilia A é uma anomalia hereditária da coagulação sanguínea que se deve a uma deficiência em fator VIII, provocando hemorragias abundantes de forma espontânea ou em virtude de um traumatismo de origem acidental ou cirúrgica.

O fator VIII: C é a parte coagulante do complexo fator VIII que circula no plasma, ele se encontra associado de forma não covalente ao fator von Willebrand. Essas duas proteínas possuem propriedades biológicas e imunológicas distintas e estão sob controle genético diferente. O fator VIII: C age como co-fator do fator IX, com o objetivo de ativar o fator X. Uma vez ativado, o fator X converte a protrombina em trombina que, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina, resultando na formação do coágulo.

A administração do fator VIII, também pode corrigir deficiências provocadas por inibidores circulantes quando o nível do inibidor não ultrapassar 5 Unidades Bethesda (UB) por ml.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do produto foi avaliada em um estudo com 12 pacientes com idade entre 12-67 anos e peso médio de 65 kg (38-100). Todos eram considerados pacientes

com hemofilia severa (nível plasmático de FVIII < 1 UI/dl). A dose de injeção foi de 50 UI/kg de FVIII (FVIII:C), como descrito na Farmacopéia Européia. A recuperação foi expressa de acordo com o peso do paciente em UI/dl/UI/kg e expressa em porcentagem (%) corrigida para o volume do plasma.

- a) **absorção:** a rota de administração via intravenosa, mostrou que a mesma permanece poucos minutos no setor vascular.
- b) **distribuição:** o pico plasmático ocorreu em cerca de 15 minutos após a administração.
- c) **biotransformação:** a meia vida do FVIIC foi de $12,1 \pm 4,7$ horas. A recuperação foi de $2,6 \pm 0,7$ UI/dl/UI/kg. Os valores obtidos foram semelhantes aos obtidos na literatura.

Para confirmação dos resultados obtidos, outro estudo foi realizado com 5 pacientes, que foram acompanhados durante 6 meses de uso do produto. Os resultados obtidos após o início do tratamento e após 6 meses de uso, foram similares, indicando a alta segurança imunológica do Factane.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nunca usar FACTANE: em caso de alergia a um dos constituintes da preparação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento contém SACAROSE.

É recomendado que pacientes recebendo regularmente FACTANE estejam corretamente vacinados contra a hepatite A e a hepatite B.

Assim como em qualquer produto proteico, reações alérgicas são possíveis de acontecer.

Os pacientes devem ser informados dos primeiros sinais de hipersensibilidade: urticária (generalizada ou não), opressão torácica, sibilo, hipotensão e anafilaxia.

Se esses sintomas ocorrerem, a administração deve ser interrompida imediatamente.

Devem ser adotadas medidas terapêuticas habitualmente aplicadas em casos de estado de choque.

As fórmulas de cálculo da posologia proposta permitem estimar a dose necessária, mas recomenda-se que sejam realizados exames laboratoriais apropriados em intervalos regulares, para verificar se a taxa plasmática de fator VIII desejada foi atingida e se mantém. No caso de intervenção cirúrgica importante é particularmente indispensável um controle minucioso do tratamento substitutivo, mediante testes de coagulação.

Após vários tratamentos com doses aparentemente corretas de fator VIII, se não houver resposta clínica ou se os níveis de fator VIII não atingirem o previsto, é indispensável que se investigue a presença de inibidor do fator VIII (anticorpo neutralizante do fator VIII). Se for comprovada a presença de inibidor no plasma, será necessário determinar o

seu título em unidades internacionais por meio de exames laboratoriais adequados, principalmente no caso de pacientes que não tenham sido previamente tratados.

Tratando-se de medicamentos preparados a partir de sangue ou de plasma humano, o risco de transmissão de agentes infecciosos não pode ser definitivamente afastado. Isto se aplica igualmente a agentes patogênicos cuja natureza ainda não foi estudada. Entretanto, esse risco é limitado através do:

- controle rigoroso efetuado durante a seleção de doadores através de entrevista médica e triagem sorológica para os principais vírus patogênicos (HIV, HBV, HCV);
- teste de genoma viral da hepatite C nas amostras de plasma; e
- procedimentos de eliminação/inativação viral incluídos no processo produtivo, cuja eficácia foi comprovada com vírus-modelo do HIV, HCV, HBV, HAV e parvovirus B19.

A eficácia da eliminação/inativação viral mostra-se limitada em relação a certos vírus particularmente resistentes, como o parvovirus B19.

Dirigindo e operando máquinas

Não foram observados efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas atribuídos ao fator VIII.

Gravidez

Hemofilia A é uma enfermidade que afeta quase exclusivamente os indivíduos de sexo masculino. Por isso, não foi possível avaliar a inocuidade dos concentrados de fator VIII em mulheres grávidas através de estudos clínicos controlados. Os estudos realizados no modelo animal não são suficientes para avaliar a segurança referente à reprodução, à gravidez e ao desenvolvimento fetal e pós-natal. Por conseguinte, esta preparação só deve ser utilizada durante a gravidez e/ou lactação em casos de extrema necessidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até hoje não foi observada nenhuma interação desta preparação de fator VIII com outros medicamentos. Entretanto, desaconselha-se associá-la a outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Na sua embalagem original, FACTANE deve ser conservado sob refrigeração a 2°-8°C. Não congelar. Proteger da luz.

Prazo de validade

Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, FACTANE apresenta o prazo de validade de 36 meses.

A solução é incolor ou ligeiramente opalescente. Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósitos.

Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente. Não agitar.

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.

Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em 3 horas. No entanto, é recomendado o uso imediato.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Em geral, a administração de uma UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo leva um aumento de cerca de 2 % nos níveis plasmáticos de fator VIII. As seguintes fórmulas permitem o cálculo da dose necessária para a obtenção de uma determinada resposta (I) ou a resposta esperada a partir da administração de uma determinada dose (II):

I) Quantidade de UI necessária = peso corpóreo (Kg) X aumento do nível de fator VIII desejado (% do normal) x 0,5

II) Aumento esperado do nível de fator VIII (% do normal) =
$$\frac{2 \times \text{quantidade de UI administrada}}{\text{peso corpóreo (Kg)}}$$

As doses e a duração do tratamento devem ser individualizadas em função das necessidades do paciente (peso, gravidade dos problemas de hemostasia, localização e gravidade da hemorragia, taxa de fator VIII desejada e presença de inibidor). O quadro abaixo fornece uma indicação dos valores mínimos da taxa plasmática de fator VIII. Nas diferentes situações hemorrágicas descritas, a atividade do fator VIII não deve ser inferior à taxa indicada (em % do normal) durante o período mencionado.

Esta preparação de fator VIII pode ser igualmente utilizada na profilaxia de hemorragias, em doses adaptadas a cada indivíduo. Posologias de 15 a 30 UI/Kg de peso administradas em intervalos de 2 a 3 dias, possibilitaram o controle efetivo de numerosos episódios hemorrágicos.

O tratamento da hemofilia A deve ser controlado regularmente, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII. Se não for possível obter os níveis plasmáticos desejados de fator VIII ou se o sangramento não puder ser controlado após a administração de uma dose adequada, é necessário pesquisar a presença de inibidores. Nesses casos (ineficácia terapêutica e aumento de inibidores), deve-se avaliar os benefícios do tratamento com fator VIII.

Caso de pacientes apresentando inibidor:

Esta preparação de fator VIII pode se mostrar eficaz em pacientes que desenvolverem, durante o tratamento, um nível de inibidor do fator VIII (anticorpo neutralizante)

inferior a 5 unidades Bethesda (UB). Os níveis plasmáticos de fator VIII permitem verificar a adequação do tratamento substitutivo. Os títulos de fator VIII devem ser medidos para garantir que uma resposta anamnésica não tenha ocorrido.

Em caso de pacientes que apresentam títulos elevados de inibidor, superior a 5 UB, a administração de altas doses desta preparação de fator VIII pode ser necessária para o controle de hemorragias graves. Em certos casos, as altas doses necessárias à manutenção de um nível plasmático suficiente de fator VIII podem dificultar a aplicação do tratamento. Se não for possível obter a hemostasia com a preparação de fator VIII em presença de um título elevado de inibidor, deve-se considerar a possibilidade de utilizar um concentrado de complexo protrombínico ativado ou um concentrado de fator VII ativado. Este tipo de tratamento deve ser administrado por médicos especialistas em Hemofilia A.

Acidente hemorrágico e ato cirúrgico	Níveis plasmáticos necessários de fator VIII*	Frequência das injeções e tempo que os níveis terapêuticos de plasma devem ser mantidos
Hemorragias leves: hematoma, hemoartrose, epistaxe.	15 - 30 %	Pelo menos 1 injeção, em função da gravidade da hemorragia.
Hemorragias moderadas e graves: hemorragias muscular ou bucal e traumatismo craniano leve. Procedimentos cirúrgicos moderados: incluindo extrações dentárias.	30 - 50 %	De 2 a 4 dias ou até a cicatrização satisfatória
Hemorragias graves com risco de vida: hemorragias intracranianas, intra-abdominais, intratorácicas, cerebrais e gastrointestinais. Intervenções cirúrgicas importantes:	50 - 100 %	Durante 7 dias, seguidos de um tratamento de pelo menos mais 4 a 7 dias, de modo que os níveis de fator VIII sejam mantidos entre 30 e 50 %.

(*Medido como atividade e expresso como % dos níveis normais)

Importante:

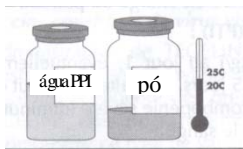
A dose e frequência das injeções de fator VIII de coagulação humana devem sempre ser adaptadas a cada caso individual e devem ser baseadas na eficácia clínica encontrada e também nos níveis de fator VIII circulantes.

Modo de administração

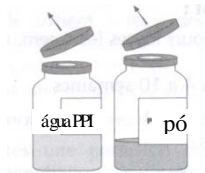
Reconstituição:

Usar as normas em vigor para procedimentos assépticos.

Nunca utilizar os frascos imediatamente após a retirada da geladeira. Aguardar que atinjam a temperatura ambiente antes de usar.



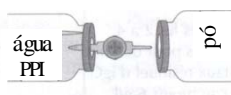
- Deixar os dois frascos (pó e solvente) atingirem a temperatura ambiente.



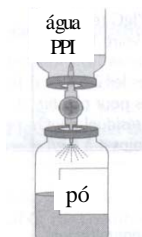
- Retirar a cápsula protetora do frasco de solvente (água para preparações injetáveis) e do frasco de pó.
- Desinfetar a superfície de cada tampa.



- Retirar a tampa protetora translúcida do sistema de transferência e inserir completamente o bisel no centro da tampa do frasco do solvente enquanto realiza, simultaneamente, um movimento de rotação.



- Retirar a segunda tampa protetora da outra extremidade do sistema de transferência.
- Manter os dois frascos na posição horizontal (orifício de ventilação voltado para cima) e afundar rapidamente a extremidade livre do bisel no centro da tampa do frasco de pó. Assegurar-se de que o mesmo esteja sempre imerso no solvente para evitar uma liberação precoce do vácuo.



- Colocar imediatamente o conjunto na posição vertical, frasco de solvente exatamente sobre o frasco de pó, de maneira a permitir a transferência do solvente para o pó.
- Durante a transferência, direcionar o jato de solvente sobre toda a superfície do pó. Assegurar-se de que a totalidade de solvente seja transferida.
- No final da transferência, o vácuo é automaticamente liberado (ar estéril).



- Remover o frasco vazio (solvente) juntamente com o sistema de transferência.
- Agitar vagarosamente por um movimento leve de rotação para evitar a formação de espuma, até a dissolução completa do pó.

A solubilização geralmente é instantânea e deve ser total em menos de 10 minutos.

A solução é incolor ou ligeiramente opalescente. Não se deve utilizar a solução se o seu aspecto for turvo ou se contiver depósitos.

A solução deve ser administrada imediatamente após a reconstituição.

FACTANE não deve ser misturado com nenhuma outra substância ou produto medicinal.

Administração:

Aspirar o produto para dentro de uma seringa estéril por meio da agulha-filtro fornecida. Retirar a agulha-filtro da seringa e substituí-la por uma agulha intravenosa, retirar todo ar da seringa e puncionar o acesso venoso após desinfecção da pele.

FACTANE deve ser aplicado por via intravenosa, em dose única, imediatamente depois da reconstituição, a uma taxa de infusão máxima de 4 ml/minuto, por profissional habilitado e sob supervisão médica.

Toda a solução não utilizada deve ser eliminada por métodos apropriados.

Se a dose de FACTANE não foi administrada

Não administrar uma dose dupla para compensar a dose que não foi administrada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O aparecimento de um inibidor do fator VIII em pacientes portadores de hemofilia A é uma complicação bem conhecida, podendo resultar em uma resposta clínica insuficiente.

Foi relatado desenvolvimento desses inibidores tanto em pacientes previamente tratados como não previamente tratados com fator VIII.

Pacientes tratados devem ser submetidos a uma rigorosa vigilância clínica e laboratorial, de maneira a se detectar o desenvolvimento de anticorpos inibidores.

A frequência de reações adversas é avaliada seguindo as seguintes especificações:

Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), muito rara ($< 1/10,000$) e desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Reações raras:

- Alergias, que podem, em alguns casos, progredir para severas reações anafiláticas (incluindo choque);

Reações cuja frequência é desconhecida:

- Desordens psiquiátricas: inquietação;
- Desordens no sistema nervoso: dor de cabeça, letargia, formigamento;
- Desordens cardíacas: taquicardia;
- Desordens vasculares: hipotensão e ondas de calor;
- Desordens torácico respiratórias e mediastinal: dispneia, sibilo;
- Desordens gastrointestinais: náusea e vômito;
- Desordens da pele e tecido subcutâneo: prurido, eritema, urticária e angioedema;
- Desordens gerais e alterações no local de administração: opressão torácica, edema local, edema generalizado, dor no local da perfusão, arrepios, astenia;
- Desordens no sistema imune: hipersensibilidade e choque anafilático;
- Febre.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.notivisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não se tem conhecimento de efeitos adversos decorrentes de uma superdosagem acidental de FACTANE.

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

DIZERES LEGAIS

FACTANE® 250 UI Registro MS n°: 1.6307.0002.001-8

FACTANE® 500 UI Registro MS n°: 1.6307.0002.002-6

FACTANE® 1000 UI Registro MS n°: 1.6307.0002.003-4

Farm. Resp.: Aline Voijtila Balthazar CRF-RJ n°15497

Fabricado e Embalado (embalagem primária) por: LFB BIOMEDICAMENTS

59-61, rue de Trévisse - 59000

LILLE – França

Embalado (embalagem secundária) por: DELPHARM LILLE SAS

Zone Industrielle de Roubaix Est Rue de Toufflers - 59390

Lys Lez Lannoy - França

Importado por: LFB – Hemoderivados e Biotecnologia Ltda

Av. das Américas n.º 500 – Bloco 11, sala 101

CEP: 22640-100 CNPJ: 07.207.572/0001-95

SERVIÇO ATENDIMENTO CLIENTE: 0800 039 1779

Matéria prima de origem brasileira. Produto para uso exclusivo no Brasil. Venda proibida.

Uso restrito a hospitais.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/07/2015



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10463 - PRODUTO BIOLÓGICO -Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações Composição Características farmacológicas Advertências e precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar Reações adversas Superdose	VPS	Pó liofilizado e solução diluída 2,5 ml, 5 ml, 10 ml