

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 30 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 30 mg (1 mL).

Solução injetável de 150 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 60 mg (0,4 mL), 105 mg (0,7 mL) ou 150 mg (1 mL).

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Hemcibra^{MD} solução injetável de 30 mg

Princípio ativo: emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado)
30 mg (30 mg/mL)

Excipientes: histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

Hemcibra^{MD} solução injetável de 60 mg

Princípio ativo: emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado)
60 mg (150 mg/mL)

Excipientes: histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

Hemcibra^{MD} solução injetável de 105 mg

Princípio ativo: emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado)
105 mg (150 mg/mL)

Excipientes: histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

Hemcibra^{MD} solução injetável de 150 mg

Princípio ativo: emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado)
150 mg (150 mg/mL)

Excipientes: histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hemcibra^{MD} é indicado para profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com inibidores do fator VIII.

Hemcibra^{MD} pode ser utilizado por todas as faixas etárias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **Hemcibra^{MD}** para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A com inibidores de FVIII foi avaliada em dois ensaios clínicos: um estudo em pacientes adultos e adolescentes (HAVEN 1) e um estudo pediátrico (HAVEN 2).

HAVEN 1^{1,6}

O estudo HAVEN 1, estudo clínico randomizado, multicêntrico, aberto que incluiu 109 adolescentes e adultos do sexo masculino (idade ≥ 12 anos e > 40 kg) com hemofilia A com inibidores do fator VIII que tinham recebido previamente tratamento episódico ou profilático com agentes de *bypass*. No estudo, os pacientes receberam profilaxia semanal com **Hemcibra^{MD}** (braços A, C e D) – doses de 3 mg/kg, uma vez por semana durante quatro semanas, seguido por doses de 1,5 mg/kg, uma vez por semana subsequentemente – ou

nenhuma profilaxia (braço B). Os pacientes randomizados para o braço B puderam trocar para profilaxia com **Hemcibra^{MD}** após completarem pelo menos 24 semanas sem profilaxia.

Foi permitido aumento de dosagem para 3 mg/kg, uma vez por semana, depois de 24 semanas sob profilaxia com **Hemcibra^{MD}** para pacientes que apresentaram dois ou mais sangramentos qualificados, em caso de eficácia abaixo da ideal (isto é, \geq dois sangramentos espontâneos e clinicamente significativos que ocorreram no estado de equilíbrio). Durante o estudo, cinco pacientes foram submetidos ao aumento de sua dose de manutenção para 3 mg/kg, uma vez por semana.

Cinquenta e três pacientes previamente tratados com agentes de *bypass* de forma episódica foram randomizados em uma razão de 2:1 para receberem profilaxia com **Hemcibra^{MD}** (braço A) ou nenhuma profilaxia, (braço B), com estratificação pela taxa de sangramento nas últimas 24 semanas (< 9 ou ≥ 9). Quarenta e nove pacientes previamente tratados com agentes de *bypass* profiláticos foram incluídos no braço C para receberem profilaxia com **Hemcibra^{MD}**. Sete pacientes previamente tratados de forma episódica com agentes de *bypass* que tinham participado de estudo não intervencional (ENI) antes do recrutamento, mas não puderam ser incluídos no estudo HAVEN 1 antes do fechamento dos braços A e B, foram incluídos no braço D, para receberem profilaxia com **Hemcibra^{MD}**.

O objetivo primário do estudo foi avaliar, entre pacientes previamente tratados de forma episódica com agentes de *bypass*, o efeito do tratamento profilático semanal com **Hemcibra^{MD}**, em comparação com ausência de profilaxia (braço A *versus* braço B) sobre o número de sangramentos com necessidade de tratamento com fatores de coagulação ao longo do tempo (mínimo de 24 semanas ou data de descontinuação). Outros objetivos secundários da comparação randomizada dos braços A e B foram a eficácia da profilaxia com **Hemcibra^{MD}** semanal na redução do número de todos os sangramentos, dos sangramentos espontâneos, sangramentos articulares e sangramentos em articulações-alvo, bem como avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes (QVRS) e seu estado de saúde (vide Tabelas 4 e 5).

A eficácia da profilaxia com **Hemcibra^{MD}** semanal, em comparação com agentes de *bypass* profiláticos prévios também foi avaliado em pacientes que tinham participado do ENI antes da inclusão (braço C) (vide Tabela 2). Apenas pacientes do ENI foram incluídos nessa comparação, porque os dados de sangramento e tratamento foram coletados com o mesmo grau de granularidade que o usado no estudo HAVEN 1.

Resultados de eficácia do estudo HAVEN 1^{1,6}

Os resultados de eficácia da profilaxia com **Hemcibra^{MD}** comparados com nenhuma terapia profilática, relacionados à taxa de sangramentos tratados, todos os sangramentos, sangramentos espontâneos tratados, sangramento articular tratado e sangramento das articulações alvo tratadas são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 – HAVEN 1: Taxa de sangramento anualizada com braço de profilaxia com Hemcibra^{MD} versus braço com ausência de profilaxia em pacientes ≥ 12 anos de idade com inibidores ao fator VIII

<i>Endpoint</i>	Braço B: Sem profilaxia	Braço A: Hemcibra^{MD} 1,5 mg/kg semanal
	n = 18	n = 35
Sangramentos tratados		
TSA (IC de 95%)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% de redução (IC de 95%), valor de p	87% (72,3%, 94,3%), $< 0,0001$	
% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
TSA mediana (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Todos os sangramentos		
TSA (IC de 95%)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% de redução (IC de 95%), valor de p	80% (62,5%, 89, 8%), $< 0,0001$	
% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Mediana de TSA (IQR)	30,2 (18,3; 39,4)	2 (0; 9,9)
Sangramentos espontâneos tratados		
TSA (IC de 95%)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% de redução (IC de 95%), valor de p	92% (84,6%; 96,3%), $< 0,0001$	

% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Mediana de TSA (IQR)	15,2 (6,6; 30,4)	0 (0; 3,3)
Sangramentos articulares tratados		
TSA (IC de 95%)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% de redução (IC de 95%), valor de p	89% (48%; 97,5%), 0,0050	
% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Mediana de TSA (IQR)	1 (0; 14,4)	0 (0;0)
Sangramentos de articulações-alvo tratados		
TSA (IC de 95%)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% de redução (IC de 95%), valor de p	95% (77,3%; 99,1%), 0,0002	
% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Mediana de TSA (IQR)	1 (0;6,5)	0 (0;0)
Intervalo de confiança derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor de p do teste estratificado de <i>Wald</i> , comparando a taxa de sangramento entre os braços especificados. Braço B: inclui apenas período sem profilaxia. Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios ISTH. Sangramentos tratados = sangramentos tratados com agentes de <i>bypass</i> . Todos os sangramentos = sangramentos tratados e não tratados com agentes de <i>bypass</i> . Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada por titulação. Pacientes expostos a emicizumabe começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana, durante quatro semanas TSA = taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartil, percentil 25° até percentil 75°.		

Análises adicionais foram realizadas para o estudo HAVEN 1 a fim de avaliar o controle a longo prazo dos sangramentos em pacientes tratados profilaticamente com o **Hemcibra^{MD}** usando o intervalo de tratamento de 12 semanas até a semana 72. Quando a TSA para hemorragias tratadas foi avaliada em intervalos de 12 semanas, as TSAs médias diminuíram ao longo do tempo e a melhoria durou até a semana 72, enquanto a mediana permaneceu consistentemente em zero (ver Tabela 2). Estes dados demonstram a eficácia a longo prazo da profilaxia com o **Hemcibra^{MD}**. As médias e medianas de TSA foram calculadas para hemorragias tratadas, conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2 – HAVEN 1: Taxa de sangramento anualizada de profilaxia com Hemcibra^{MD} por intervalo de 12 semanas em pacientes ≥ 12 anos de idade com inibidores de fator VIII

	Intervalo de tempo a partir do início do tratamento com Hemcibra^{MD} (semanas)					
	1 - 12 (n = 109)	13 - 24 (n = 108)	25 - 36 (n = 93)	37 - 48 (n = 93)	49 - 60 (n = 57)	61 - 72 (n = 42)
Sangramentos tratados						
Mediana de TSA (IC de 95%)	3,9 (1,1, 10,2)	2,2 (0, 7,6)	0,9 (0, 5,5)	0,4 (0, 4,4)	0,5 (0, 4,7)	0,6 (0, 4,9)
Mediana de TSA (IQR)	0 (0; 4,4)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

Na análise intrapaciente do estudo clínico HAVEN 1, a profilaxia com **Hemcibra^{MD}** resultou em uma redução estatisticamente significativa ($p = 0,0003$) (79%) na taxa de sangramento para sangramentos tratados em comparação com a profilaxia do agente de *bypass* anteriormente coletada no ENI antes do recrutamento (Tabela 3).

Tabela 3 – HAVEN 1: Comparação intrapaciente da taxa de sangramento anualizada (sangramentos tratados) para profilaxia com Hemcibra^{MD}, versus profilaxia prévia com agente de *bypass*

<i>Endpoint</i>	Braço C _{ENI} : Profilaxia prévia com agente de <i>bypass</i>	Braço C: Hemcibra ^{MD} 1,5 mg/kg semanal
	n = 24	n = 24
Mediana do período de eficácia (semanas)	32,1	30,1
Sangramentos Tratados		
TSA (IC de 95%)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% redução (IC de 95%), valor de p	79% (51,4%; 91,1%), 0,0003	
% pacientes com zero sangramento (95% IC)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediana de TSA (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
Intervalo de confiança derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor de p do teste estratificado de <i>Wald</i> , comparando a taxa de sangramento entre os braços especificados. Dados comparativos intrapaciente a partir do estudo não intervencional (ENI) BH29768. Apenas pacientes que participaram do ENI BH29768 e do estudo BH29884 foram incluídos. Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada por titulação. Sangramentos tratados: sangramentos tratados com agentes de <i>bypass</i> . Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios ISTH. TSA = taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25° até percentil 75°		

Resultados relacionados à saúde no estudo HAVEN 1¹

No estudo HAVEN 1, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com 18 anos de idade ou mais foi avaliada na semana 25, com base no questionário para adultos *Haemophilia-specific Quality of Life* (Haem-A-QoL) (consulte a Tabela 4).

Tabela 4 – HAVEN 1: Mudança nos escores de saúde física Haem-A-QoL para profilaxia com Hemcibra^{MD} versus sem profilaxia na semana 25 em pacientes (> 18 anos) com inibidores ao Fator VIII

Escore Haem-A-QoL na semana 25	Braço B: Sem profilaxia	Braço A: Hemcibra ^{MD} 1,5 mg/kg semanal
	(n = 16)	(n = 31)
Pontuação total (faixa 0 – 100)		
N	14 ^a	25 ^a
Média ajustada	43,21	29,2
Diferença nas médias ajustadas (IC de 95%)	14,01 (5,56; 22,45)	
Valor de p	0,0019	
Saúde física		
N	14 ^a	25 ^a
Média ajustada	54,17	32,61
Diferença nas médias ajustadas (IC de 95%)	21,55 (7,89; 35,22)	
Valor de p	0,0029	
Braço B: inclui apenas período sem profilaxia. Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada por titulação. Pacientes expostos a emicizumabe começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana, durante quatro semanas. Os escores menores refletem melhor HRQoL. Diferença clinicamente significativa: pontuação total: 7 pontos; saúde física: 10 pontos. ^a Apenas pacientes ≤ 18 anos completaram o questionário Haem-A-QoL.		

Resultados sobre estado de saúde do estudo HAVEN 1¹

No estudo HAVEN 1, o estado de saúde dos pacientes foi avaliado de acordo com o *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire* (EQ-5D-5L), que é uma medida válida e confiável de estado de saúde (consulte a Tabela 5).

Tabela 5 – HAVEN 1: escores EQ-5D-5L na semana 25

Escore EQ-5D-5L na semana 5	Braço B: Sem profilaxia	Braço A: Hemicibra ^{MD} 1,5 mg/kg semanal
	(n = 18)	(n = 35)
Escala de analogia visual (EAV)		
N	16	29
Média ajustada	74,36	84,08
Diferença nas médias ajustadas (IC de 95%)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Valor de p	0,0171	
Pontuação de utilidade do índice		
N	16	29
Média ajustada	0,65	0,81
Diferença nas médias ajustadas (IC de 95%)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
Valor de p	0,0014	
Braço B: inclui apenas período sem profilaxia. Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada por titulação. Pacientes expostos a emicizumabe começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana, durante quatro semanas. As pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida. Diferença clinicamente significativa: EAV: 7 pontos; pontuação de utilidade do índice: 0,07 ponto.		

Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos

HAVEN 2 (análise interina)^{2,4,5}

A profilaxia semanal com Hemicibra^{MD} foi avaliada em um estudo clínico aberto, de braço único, multicêntrico que incluía pacientes pediátricos (idade < 12 anos ou de 12 a 17 anos com peso < 40 kg) com hemofilia A com inibidores do fator VIII. Os pacientes receberam profilaxia com Hemicibra^{MD} na dose de 3 mg/kg, uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas, seguidos por 1,5 mg/kg, uma vez por semana subsequentemente.

O estudo avaliou a farmacocinética, a segurança e a eficácia, que incluía a eficácia da profilaxia semanal com Hemicibra^{MD}, em comparação com o tratamento episódico e o tratamento profilático com agentes de *bypass* em pacientes que tinham participado do ENI antes do recrutamento (comparação intrapaciente).

Estudo HAVEN 2: resultados de eficácia (análise interina)^{2,4,5}

No momento da análise interina, a eficácia foi avaliada em 59 pacientes pediátricos com idade <12 anos e recebendo profilaxia semanal com o Hemicibra^{MD} por pelo menos 12 semanas, incluindo 38 pacientes com idade entre 6 e <12 anos; 17 pacientes com idade entre 2 e <6 anos e quatro pacientes <2 anos de idade.

A taxa de sangramento anualizada e a porcentagem de pacientes sem sangramentos foram calculadas para 59 pacientes (vide Tabela 6). A mediana do período de observação para estes pacientes foi de 29,6 semanas (intervalo: 18,4 - 63).

Tabela 6 – HAVEN 2: Taxa de sangramento anualizada de profilaxia com Hemicibra^{MD} em pacientes pediátricos <12 anos de idade (análise interina)

Endpoint	Hemicibra ^{MD} 1,5 mg/kg semanal		
	^a TSA* (95% IC)	^c Mediana TSA (IQR)	% Zero sangramentos (95% IC)
^b n=	59	59	59
Sangramentos tratados	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0,0; 0,0)	86,4 (75; 94)
Todos os sangramentos	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Sangramentos espontâneos tratados	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)

Sangramentos articulares tratados	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Sangramentos tratados em articulações-alvo	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

^a Calculado com modelo de regressão binomial negativa (NBR).
^b Resultados de eficácia de pacientes tratados com < 12 anos, que estiveram no estudo HAVEN 2 por pelo menos 12 semanas (n = 59), considerando que o estudo visou investigar primariamente o efeito do tratamento com base na idade.
^cTSA calculada.
Definições de sangramento adaptadas com baseadas nos critérios ISTH.
Sangramentos tratados: sangramentos tratados com agentes de *bypass*.
Todos os sangramentos: sangramentos tratados e não tratados com agentes de *bypass*.
Pacientes expostos a emicizumabe iniciaram com dose de ataque de 3 mg/kg/semana por 4 semanas.
TSA = taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartil, percentil 25° até percentil 75°.

Na análise interina intrapaciente, a profilaxia semanal com **Hemcibra^{MD}** resultou em redução clinicamente significativa (98%) na taxa de sangramentos tratados em dezoito pacientes pediátricos que tiveram, pelo menos, 12 semanas de tratamento profilático com **Hemcibra^{MD}**, em comparação com sua taxa de sangramento coletada no ENI antes do recrutamento (vide Tabela 7).

Tabela 7 – HAVEN 2: Comparação intrapaciente da taxa de sangramento anualizada (sangramentos tratados) para profilaxia com Hemcibra^{MD} versus profilaxia prévia com agente de *bypass*

<i>Endpoint</i>	Tratamento prévio com agente de <i>bypass</i>	Hemcibra ^{MD} 1,5 mg/kg semanal
	n = 18	n = 18
Sangramentos Tratados		
TSA (IC de 95%)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% redução (IC de 95%)	98% (95,7%; 99,2%)	
% pacientes com zero sangramento (IC de 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Mediana de TSA (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0,0 (0,00; 0,00)

Intervalos de confiança derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR)
Dados comparativos intrapaciente a partir do estudo não intervencional (ENI)
Apenas pacientes < 12 anos que participaram do ENI e do estudo HAVEN por pelo menos 12 semanas são incluídos.
Sangramentos tratados: sangramentos tratados com agentes de *bypass*.
Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios ISTH.
TSA = taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IR = índice de redução.
Nota: 15 dos 18 pacientes receberam profilaticamente o agente de *bypass* profilático previamente; 3 pacientes receberam o agente de *bypass* antes dos episódios..

Resultados em Pediatria

Resultados relacionados à saúde no estudo HAVEN 2⁵

No HAVEN 2, o QVRS para pacientes entre ≥ 8 a < 12 anos foi avaliado na semana 25, com base no *Haemo-QoL-SF questionnaire* para crianças. O *Haemo-QoL-SF* é uma medida confiável e válida do QVRS (vide Tabela 8).

Tabela 8 – HAVEN 2: Mudança da linha basal do escore de saúde física *Haemo-QoL-SF* de pacientes (≥ 8 a < 12 anos) após o tratamento de profilaxia com Hemcibra^{MD}

	<i>Haemo-QoL-SF</i>
--	---------------------

Escore de saúde física (intervalo: 0 a 100)^a	
Escore médio da linha basal (IC de 95%) (n=18)	29,51 (16,38-42,65)
Mudança média da linha basal (IC de 95%) (n= 15)	-21,67 (- 37,08 - -6,25)
^a Escores baixos (escore com mudança negativa) refletem o melhor do funcionamento	

No HAVEN 2, o QVRS para pacientes < 12 anos também foi avaliado na semana 25, com base no questionário *Adapted InhibQoL*, completados pelos cuidadores, com aspectos relacionados a carga do cuidador. O *Adapted InhibQoL* é uma medida confiável e válida para avaliação da QVRS (vide Tabela 9).

Tabela 9 - HAVEN 2: Mudança da linha basal no escore de saúde física relatada pelo cuidador dos pacientes (<12 anos de idade) após o tratamento de profilaxia com Hemcibra^{MD}:

	<i>Adapted InhibQoL</i> com aspectos de carga do cuidador
Escore de saúde física (intervalo: 0 a 100)^a	
Escore médio da linha basal (IC de 95%) (n=54)	37,2 (31,5 - 42,8)
Mudança média da linha basal (IC de 95%) (n= 43)	-32,4 (- 38,6 - -26,2)
Escore lidando com inibidores (intervalo: 0 a 100)^a	
Escore médio da linha basal (95% IC) (n=54)	57,7 (53,3 -62,1)
Mudança média da linha basal (n= 43)	- 24,6 (-30,1 - -19,1)
Escore de persistência de tratamento (intervalo: 0 a 100)^a	
Escore médio da linha basal (95% IC) (n=54)	44,5 (40,4 - 48,6)
Mudança média da linha basal (n= 43)	- 16,9 (-23,1 - -10,6)
^a Escores baixos (escore com mudança negativa) refletem o melhor do funcionamento	

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report - BH29884 (HAVEN 1) – A multicenter, open-label phase III study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab *versus* no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors to factor VIII. Report No. 1070071. May 2017.
2. Interim Clinical Study Report – BH29992 (HAVEN 2) – A single arm, multicenter, open-label, phase III study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors to factor VIII. Report No.1074617. May 2017.
3. 90 Day Safety Update Report (CDS version 2.0).
4. Supplemental Results Report (BH29992) (CDS version 2.0).
5. Update Interim Clinical Study Report - BH29992 (HAVEN 2) - A single arm, multicenter, open-label, phase III study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors to factor VIII. Report No. 1083442. March 2018. (CDS version 3.0).
6. Update Clinical Study Report - BH29884 (HAVEN 1) - A multicenter, open-label phase III study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab *versus* no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors to factor VIII. Report No. 1082758. March 2018. (CDS version 3.0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina G4 (IgG4) monoclonal humanizado com estrutura de anticorpo específica dupla, que liga o fator IXa ao fator X, produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de *hamster* chinês (CHO).

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O emicizumabe liga o fator IX ativado ao fator X, restaurando a função faltante do fator VIII ativado, necessária para a hemostasia efetiva.

O emicizumabe não tem relação estrutural nem homologia sequencial com o fator VIII e, como tal, não induz nem reforça o desenvolvimento de inibidores diretos para o fator VIII.

Farmacodinâmica

A hemofilia A é um distúrbio hereditário da coagulação sanguínea ligado ao cromossomo X, decorrente de uma deficiência da função do fator VIII, que resulta em sangramento nas articulações, músculos ou órgãos internos, espontaneamente ou como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. A terapia profilática com **Hemcibra^{MD}** encurta o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e aumenta a atividade de fator VIII avaliada (usando um ensaio cromogênico com fatores de coagulação humanos). Esses dois marcadores farmacodinâmicos não refletem o verdadeiro efeito hemostático de emicizumabe *in vivo* (o TTPA é excessivamente encurtado, e a atividade de fator VIII pode ser superestimada), mas fornecem uma indicação relativa do efeito pró-coagulante de emicizumabe.

Propriedades farmacocinéticas

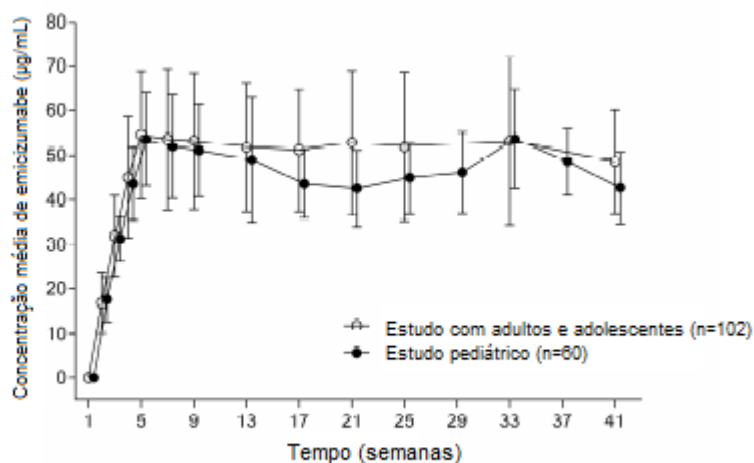
A farmacocinética do emicizumabe foi determinada através de uma análise não compartimental em indivíduos saudáveis e usando uma análise farmacocinética populacional em um banco de dados composto de 141 pacientes com hemofilia A. Dados descritivos adicionais da concentração plasmática mínima em pacientes pediátricos com hemofilia A no estudo BH29992 (HAVEN 2) foram coletados após a análise farmacocinética da população.

Absorção

Depois da administração subcutânea em pacientes com hemofilia A, a meia-vida de absorção foi de 1,7 dia.

Depois de múltiplas administrações subcutâneas de 3 mg/kg, uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas, em pacientes com hemofilia A, a média (\pm DP) de concentrações plasmáticas mínimas de emicizumabe aumentou até atingir $54,6 \pm 14,3 \mu\text{g/mL}$ na semana 5. Concentrações plasmáticas mínimas de aproximadamente $50 \mu\text{g/mL}$ foram mantidas a partir de então com a administração semanal de 1,5 mg/kg (consulte a Figura 1).

Figura 1 – HAVEN 1 (Estudo em adultos e adolescentes) e HAVEN 2 (Estudo pediátrico): média das concentrações plasmáticas mínimas de emicizumabe ($\mu\text{g/mL}$)



As médias previstas (\pm DP) da $C_{\text{mín}}$ e da C_{max} em estado de equilíbrio estável foram $52,2 \pm 13,5 \mu\text{g/mL}$ e $56,5 \pm 13,5 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. A razão das médias (\pm DP) de $C_{\text{max}}/C_{\text{mín}}$ em estado de equilíbrio foi de $1,07 \pm 0,03$.

Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta depois de administração subcutânea de 1 mg/kg foi entre 80,4% e 93,1%, dependendo do local da injeção. Perfis farmacocinéticos semelhantes foram observados depois da

administração subcutânea no abdome, parte superior do braço e coxa. Emicizumabe pode ser administrado de forma intercambiável nessas regiões anatômicas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Distribuição

Depois de dose intravenosa única de 0,25 mg/kg de emicizumabe em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi 106 mL/kg (isto é, 7,4 L para um adulto de 70 kg). Emicizumabe não se destina a uso intravenoso (vide item 8. Posologia e modo de usar).

O volume de distribuição aparente (V/F), estimado a partir da análise de farmacocinética populacional, em pacientes com hemofilia A, depois de múltiplas doses subcutâneas de emicizumabe, foi de 11,4 L.

Metabolismo

O metabolismo de emicizumabe não foi estudado. Os anticorpos IgG são catabolizados principalmente por proteólise lisossomal e depois eliminados ou reutilizados pelo organismo.

Eliminação

Depois da administração intravenosa de 0,25 mg/kg em indivíduos saudáveis, a depuração total de emicizumabe foi de 3,26 mL/kg/dia (isto é, 0,228 L/dia para um adulto de 70 kg), e a meia-vida terminal média foi de 26,7 dias.

Depois de injeção subcutânea única em indivíduos saudáveis, a meia-vida de eliminação foi de, aproximadamente, quatro a cinco semanas.

Depois de múltiplas injeções subcutâneas em pacientes com hemofilia A, a depuração aparente foi de 0,244 L/dia, e a meia-vida aparente de eliminação foi de 27,8 dias.

Linearidade da dose

Emicizumabe apresentou farmacocinética proporcional à dose em pacientes com hemofilia A em um intervalo de dose de 0,3 a 3 mg/kg, uma vez por semana, depois de administração subcutânea.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

Nenhum estudo dedicado ao efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética de emicizumabe foi conduzido. Nenhum paciente apresentava insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

Nenhum estudo dedicado ao efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de emicizumabe foi conduzido. A maioria dos pacientes com hemofilia A na análise de farmacocinética populacional tinha função hepática normal (bilirrubina e AST \leq LSN, n = 114) ou insuficiência hepática leve (bilirrubina \leq LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina $<$ 1,0 a 1,5 x LSN e qualquer AST, n = 17). Insuficiência hepática leve não afetou a farmacocinética de emicizumabe (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagem especiais). O comprometimento hepático foi definido pelos critérios do Instituto Nacional do Câncer (NCI) de disfunção hepática.

Pediatria

O efeito da idade sobre a farmacocinética de emicizumabe foi avaliado em uma análise de farmacocinética populacional que incluiu 19 crianças ($<$ 12 anos) e 36 adolescentes (12 a 17 anos) com hemofilia A. Uma análise descritiva adicional de dados farmacocinéticos coletados do estudo BH29992 foi realizada em 55 crianças (\geq 2 anos a \leq 12 anos de idade) e 2 lactentes (1 mês a \leq 2 anos de idade). A idade não afetou a farmacocinética de emicizumabe em pacientes pediátricos (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagem especiais).

Não há dados em crianças $<$ 1 ano de idade. O desenvolvimento do sistema hemostático em neonatos e lactentes é dinâmico e evolutivo, e as concentrações relativas de proteínas pró e anticoagulantes nesses pacientes devem ser levadas em consideração ao se fazer uma avaliação risco-benefício, incluindo risco potencial de trombose (por exemplo, trombose relacionada a cateter venoso central).

Geriatrica

O efeito da idade sobre a farmacocinética de emicizumabe foi avaliado em uma análise de farmacocinética populacional que incluiu três indivíduos com 65 anos e mais de 65 anos (nenhum dos indivíduos tinha mais que 75 anos de idade). A depuração foi ampliada com o aumento da idade, mas não foram observadas diferenças clinicamente importantes na farmacocinética de emicizumabe entre indivíduos < 65 anos e indivíduos > 65 anos.

Raça

As análises de farmacocinética populacional em pacientes com hemofilia A mostraram que a raça não afetou a farmacocinética de emicizumabe. Não é necessário nenhum ajuste de dose para esse fator demográfico.

Segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco especial para humanos com base nos estudos de toxicidade com dose aguda e doses repetidas, que incluíam desfechos de segurança farmacológica e desfechos de toxicidade reprodutiva.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial de carcinogenicidade de emicizumabe.

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial de mutagenicidade de emicizumabe.

Comprometimento da fertilidade

Emicizumabe não causou nenhuma alteração toxicológica nos órgãos reprodutivos de macacos *cynomolgus* machos ou fêmeas em doses de até 30 mg/kg/semana nos estudos de toxicidade geral subcutânea de até 26 semanas de duração e em doses de até 100 mg/kg/semana em um estudo de toxicidade geral intravenosa de quatro semanas.

Toxicidade reprodutiva

Não há dados disponíveis em relação aos possíveis efeitos colaterais de emicizumabe no desenvolvimento embrionário.

Outros

Em um estudo *in vitro* de liberação de citocinas que utilizou sangue total de adultos saudáveis, os níveis de citocinas induzidos por emicizumabe foram comparáveis aos induzidos por anticorpos de referência de baixo risco.

Imunogenicidade

Os dados refletem o número de pacientes cujos resultados de exames foram considerados positivos para anticorpos contra emicizumabe ao ser utilizado o ensaio enzimático por imunoabsorbância (ELISA). Os resultados de ensaios de imunogenicidade podem ser influenciados por diversos fatores, e isso inclui sensibilidade e especificidade do ensaio, manipulação da amostra, momento da coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente.

Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra emicizumabe com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode induzir a equívocos. A imunogenicidade do **Hemcibra^{MD}** foi avaliada utilizando um ensaio imunoenzimático (ELISA) ou um ensaio de eletroquimioluminescência (ECL). Quatro pacientes foram positivos para anticorpos anti-emicizumabe no estudo de determinação da dose (n = 18). Apesar de nenhum paciente testado ter apresentado anticorpos anti-emicizumabe nos estudos HAVEN1 e HAVEN 2 (n = 171), quatro pacientes no Estudo HAVEN 1 apresentaram perfis farmacocinéticos potencialmente indicativos da geração de anticorpos anti-emicizumabe, com declínios consideráveis e consistentes nas concentrações plasmáticas de emicizumabe. Desta forma, a taxa positiva de anticorpos anti-emicizumabe pode ter sido sub-relatada devido à limitação do ensaio. Em caso de sinais clínicos de perda de eficácia, uma mudança de tratamento deve ser considerada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hemcibra^{MD} é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a emicizumabe ou qualquer um de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A fim de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, a marca e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no arquivo do paciente.

Orientar os pacientes / cuidadores a registrar o número do lote do produto sempre que **Hemcibra^{MD}** for aplicado fora do ambiente hospitalar.

Hemcibra^{MD} e Concentrado de Complexo Protrombínico Ativado (CCPa)

Microangiopatia trombótica associada à Hemcibra^{MD} e ao CCPa

Foram relatados casos de microangiopatia trombótica (MAT) em um estudo clínico que incluiu pacientes que recebiam a profilaxia com **Hemcibra^{MD}**, quando foram aplicadas doses cumulativas de concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) superiores a 100 U/kg em 24 horas (vide item 2. Resultados de eficácia). O tratamento para os eventos de MAT incluiu tratamento de suporte com ou sem plasmaferese e hemodiálise. Observou-se evidência de melhora da MAT dentro de uma semana após a descontinuação do CCPa e interrupção do tratamento com **Hemcibra^{MD}**. Essa melhora clínica rápida é diferente da evolução clínica habitual observada na síndrome hemolítico-urêmica atípica e MATs clássicas, como púrpura trombocitopênica trombótica (vide item 2. Resultados de eficácia).

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes que correm alto risco de TMA (por exemplo, ter um histórico médico prévio ou história familiar de TMA), ou aqueles que estão recebendo medicações concomitantes conhecidas como um fator de risco para o desenvolvimento de TMA (por exemplo, ciclosporina, quinina, tacrolimus).

Pacientes que recebem profilaxia com **Hemcibra^{MD}** devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de MAT quando recebem CCPa. O médico deve descontinuar imediatamente o CCPa e interromper a terapia com **Hemcibra^{MD}** se ocorrerem sintomas clínicos e/ou achados laboratoriais compatíveis com MAT e tratar conforme indicação clínica. Os médicos e pacientes / cuidadores devem ponderar sobre os benefícios e riscos de reiniciar a profilaxia com **Hemcibra^{MD}** depois da completa resolução de MAT, caso a caso. Se houver indicação de um agente de *bypass* em um paciente que está fazendo uso de profilaxia com **Hemcibra^{MD}**, consulte a seguir as recomendações de dose para uso dos agentes de *bypass*.

Tromboembolismo associado à Hemcibra^{MD} e ao CCPa

Foram relatados eventos trombóticos em um estudo clínico com pacientes que recebiam profilaxia com **Hemcibra^{MD}** quando doses cumulativas superiores a 100 U/kg em 24 horas de CCPa foram aplicadas (vide item 2. Resultados de eficácia). Nenhum dos casos precisou de terapia de anticoagulação, diferentemente dos tratamentos habituais de eventos trombóticos. Foi observada evidência de melhora ou resolução após a descontinuação do CCPa (vide item 2. Resultados de eficácia).

Pacientes que recebem a profilaxia com **Hemcibra^{MD}** devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de tromboembolismo quando aplicam o CCPa. O médico deve descontinuar imediatamente o CCPa e interromper a terapia com **Hemcibra^{MD}** se ocorrerem sintomas clínicos, resultados de exames de imagem e/ou achados laboratoriais compatíveis com eventos trombóticos e tratar conforme indicação clínica. Os médicos e pacientes / cuidadores devem ponderar sobre os benefícios e riscos de reiniciar a profilaxia com **Hemcibra^{MD}** depois da completa resolução dos eventos trombóticos, caso a caso. Se houver indicação de um agente de *bypass* em um paciente em uso da profilaxia com **Hemcibra^{MD}**, consulte a seguir as recomendações de dose para uso dos agentes de *bypass*.

Orientação sobre o uso de agentes de *bypass* em pacientes em uso de profilaxia com Hemcibra^{MD}

O tratamento com agentes de *bypass* deve ser descontinuado no dia anterior ao início da terapia com **Hemcibra^{MD}**. Os médicos devem discutir com todos os pacientes e/ou cuidadores a dose exata e o esquema dos agentes de *bypass* a serem utilizados, se necessário, enquanto fazem uso da profilaxia com **Hemcibra^{MD}**.

Hemcibra^{MD} aumenta o potencial de coagulação dos pacientes. A dose necessária do agente de *bypass* pode, portanto, ser menor que a utilizada sem a profilaxia com **Hemcibra^{MD}**. A dose e a duração do tratamento com agentes de *bypass* vai depender da localização e extensão do sangramento e da condição clínica do paciente. Evite o uso de CCPa, a menos que não existam outras opções / alternativas de tratamento disponíveis. Se houver indicação do CCPa a paciente em uso de profilaxia com **Hemcibra^{MD}**, a dose inicial não deve exceder 50 U/kg e o monitoramento laboratorial é recomendado (incluindo, mas não restringindo ao monitoramento da função renal, avaliações plaquetárias, e avaliação para trombose). Se a hemorragia não for controlada com a dose inicial de CCPa até 50 U/kg, devem ser administradas doses adicionais

de CCPa sob orientação ou supervisão médica, tendo em consideração a monitorização laboratorial para o diagnóstico de MAT ou tromboembolismo e verificação de hemorragias antes da administração repetida. A dose total de CCPa não deve exceder 100 U/kg nas primeiras 24 horas de tratamento. Os médicos assistentes precisam ponderar cuidadosamente sobre o risco de MAT e tromboembolismo (TE) frente o risco de sangramento ao considerar um tratamento com CCPa acima da dose máxima de 100 U/kg nas primeiras 24 horas.

Nos estudos clínicos, não foram observados casos de microangiopatia trombótica ou eventos trombóticos com o uso de FVII humano recombinante ativado (rFVIIa) isoladamente em pacientes em uso de profilaxia com **Hemcibra^{MD}**. A orientação para administração de agentes de *bypass* deve ser seguida durante, pelo menos, seis meses depois da descontinuação da profilaxia com **Hemcibra^{MD}** (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas, eliminação).

Interferência em exame laboratorial de coagulação

Hemcibra^{MD} restaura a atividade perdida do cofator tenase do fator VIII ativado (FVIIIa). Exames laboratoriais de coagulação baseados em coagulação intrínseca (por exemplo, TTPA) medem o tempo total de coagulação, e isso inclui o tempo necessário para ativação de FVIII para FVIIIa pela trombina. Esses testes baseados na via intrínseca fornecerão tempos de coagulação evidentemente encurtados com **Hemcibra^{MD}**, que não precisa de ativação pela trombina. O tempo de coagulação intrínseca excessivamente encurtado vai então afetar todos os ensaios de fator único baseados em TTPA, como o ensaio de atividade de FVIII em um estágio (vide Tabela 10). No entanto, ensaios de fator único que utilizam métodos cromogênicos ou de base imunológica não são afetados por **Hemcibra^{MD}** e podem ser usados para monitorar parâmetros de coagulação durante o tratamento, com considerações específicas para ensaios de atividade cromogênica de FVIII, como descrito a seguir. Testes cromogênicos de atividade de fator VIII podem ser produzidos com proteínas de coagulação humanas ou bovinas. Ensaios que contêm fatores de coagulação humanos são responsivos a **Hemcibra^{MD}**, mas podem superestimar o potencial hemostático clínico de **Hemcibra^{MD}**. De forma inversa, os ensaios que contêm fatores de coagulação bovinos são insensíveis a **Hemcibra^{MD}** (sem atividade medida) e podem ser usados para monitorar a atividade de fator VIII endógeno ou infundido ou para medir inibidores anti-FVIII. **Hemcibra^{MD}** permanece ativo na presença de inibidores do fator VIII e assim produzirá um resultado falso negativo em ensaios Bethesda baseados em coagulação para inibição funcional de fator VIII. Entretanto, um ensaio Bethesda cromogênico que aplica um teste cromogênico de fator VIII de base bovina, que é insensível a **Hemcibra^{MD}**, pode ser utilizado. Em resumo, os resultados dos testes laboratoriais baseados em coagulação intrínseca em pacientes tratados com **Hemcibra^{MD}** não devem ser usados para monitorar sua atividade, determinar a dosagem para a reposição de fator ou anticoagulação, ou medir os títulos dos inibidores do fator VIII. Recomenda-se precaução na utilização de testes laboratoriais com base na coagulação intrínseca, uma vez que a interpretação errônea dos resultados pode levar a um tratamento insuficiente de doentes com episódios de hemorragia, que podem resultar em hemorragias potencialmente graves ou fatais. Por causa da extensa meia-vida de **Hemcibra^{MD}**, efeitos sobre ensaios de coagulação podem persistir por até seis meses após a última dose (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas, eliminação). Testes laboratoriais afetados ou não pelo tratamento com **Hemcibra^{MD}** são mostrados na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10– Resultados de coagulograma afetados e não afetados por Hemcibra^{MD}

Resultados afetados por Hemcibra^{MD}	Resultados não afetados por Hemcibra^{MD}
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)	Ensaio Bethesda (cromogênicos bovinos) para títulos de inibidor FVIII
Ensaio Bethesda (baseados em coagulação) para títulos de inibidor de FVIII	Tempo de trombina (TT)
Ensaio de fator único de um estágio baseados em TTPA (por exemplo, atividade de fator VIII)	Ensaio de fator único de um estágio baseados em Tempo de protrombina (TP)
Resistência de proteína C ativada baseada em TTPA (RPCA)	Ensaio de fator único de base cromogênica exceto FVIII*
Tempo de coagulação ativada (TCA)	Ensaio de base imunológica (por exemplo, ELISA, métodos turbidimétricos)
	Testes genéticos de fatores de coagulação (por exemplo, <i>Factor V Leiden, Prothrombin 20210</i>)
* Para considerações importantes relativas aos ensaios de atividade cromogênica de FVIII, vide item 6. Interações medicamentosas – Outras formas de interação.	

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Não há estudos clínicos sobre o uso de **Hemcibra^{MD}** em gestantes. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com **Hemcibra^{MD}**. Não se sabe se **Hemcibra^{MD}** pode provocar danos ao feto quando administrado à gestante ou se afeta a capacidade reprodutiva. **Hemcibra^{MD}** deve ser utilizado durante a gravidez somente se o potencial benefício para a mãe exceder o potencial risco ao feto.

O uso seguro de **Hemcibra^{MD}** durante o parto e trabalho de parto não foi estabelecido. Deve-se levar em conta que durante a gravidez e após o parto, o risco de trombose é aumentado e que várias complicações da gravidez estão associadas a um aumento do risco de coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Não se sabe se emicizumabe é excretado no leite humano. Não foi conduzido nenhum estudo para avaliar o impacto de emicizumabe sobre a produção de leite ou sua presença no leite materno. Sabe-se que a IgG humana está presente no leite materno. Os benefícios da amamentação no desenvolvimento e na saúde do lactente devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica de **Hemcibra^{MD}** pela mãe, além de qualquer potencial efeito adverso sobre o lactente decorrente de **Hemcibra^{MD}** ou da condição subjacente materna.

Mulheres férteis em uso de **Hemcibra^{MD}** devem usar contracepção efetiva durante e por, pelo menos, seis meses depois da interrupção do tratamento com **Hemcibra^{MD}** (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas, eliminação).

Populações especiais

Uso pediátrico

Foram coletados dados farmacocinéticos, de segurança e eficácia de **Hemcibra^{MD}** de 95 pacientes pediátricos < 18 anos de idade. Os resultados de segurança e eficácia foram compatíveis com os observados em adultos.

Uso geriátrico

A segurança e a eficácia de **Hemcibra^{MD}** não foram testadas especificamente em uma população geriátrica. Estudos clínicos de **Hemcibra^{MD}** não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se existem diferenças na segurança ou eficácia, em comparação com indivíduos mais jovens.

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de **Hemcibra^{MD}** não foram testadas especificamente em pacientes com insuficiência renal. Os dados disponíveis sobre o uso de **Hemcibra^{MD}** em pacientes com insuficiência renal leve a moderada são limitados. Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Hemcibra^{MD}** em pacientes com insuficiência renal grave. Como **Hemcibra^{MD}** é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo e não por excreção renal, não se espera que seja necessária alteração da dose para pacientes com insuficiência renal (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagem especiais e item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Hemcibra^{MD}** não foram testadas especificamente em pacientes com insuficiência hepática. Pacientes com insuficiência hepática leve e moderada foram incluídos em estudos clínicos. Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Hemcibra^{MD}** em pacientes com insuficiência hepática grave. Como **Hemcibra^{MD}** é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo e não por metabolismo hepático, não se espera que seja necessária alteração da dose para pacientes com insuficiência hepática (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagem especiais e item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Abuso de drogas e dependência

Hemcibra^{MD} não tem potencial para abuso e dependência.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não há evidências de que o tratamento com **Hemcibra^{MD}** resulte em aumento das reações adversas que possam levar à diminuição da capacidade de conduzir e usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados de interação medicamentosa com **Hemcibra^{MD}**. A experiência clínica sugere a existência de interação medicamentosa entre **Hemcibra^{MD}** e CCPa (vide item 5. Advertências e precauções e item 2. Resultados de eficácia). Existe uma possibilidade de hipercoagulabilidade com o uso concomitante de rFVIIa ou FVIII com **Hemcibra^{MD}**, com base em experimentos pré-clínicos, embora a relevância clínica desses dados não seja conhecida. Como o **Hemcibra^{MD}** aumenta o potencial de coagulação, a dose necessária para atingir a hemostasia durante o tratamento com o fator de coagulação pode ser mais baixa, se comparada ao uso na ausência do tratamento profilático com **Hemcibra^{MD}**. A experiência com a administração concomitante de antifibrinolíticos com CCPa ou rFVIIa em pacientes recebendo profilaxia com **Hemcibra^{MD}** é limitada. No entanto, a possibilidade de eventos trombóticos deve ser considerada quando os antifibrinolíticos sistêmicos são usados em combinação com um CCPa ou rFVIIa em pacientes recebendo **Hemcibra^{MD}**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Conservar os frascos-ampola sob refrigeração (temperatura entre 2 a 8 °C).

Não congelar. Não agitar. Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz.

Após retirados da refrigeração, os frascos que não forem abertos podem ser mantidos em temperatura ambiente (abaixo de 30 °C) por até sete dias.

Depois de armazenados em temperatura ambiente, os frascos não abertos podem voltar à refrigeração. O tempo de armazenamento cumulativo em temperatura ambiente não deve exceder sete dias.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 30 meses a partir da data da fabricação.

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.

Hemcibra^{MD} apresenta-se em um frasco-ampola de vidro incolor, que contém solução estéril incolor ou de coloração levemente amarelada.

A solução de **Hemcibra^{MD}** deve ser inspecionada visualmente para garantir que não exista matéria particulada nem alteração da cor antes da administração. A solução de **Hemcibra^{MD}** deve ser descartada se existir matéria particulada visível ou se o produto tiver alteração de cor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções para uso

Hemcibra^{MD} é uma solução estéril, sem conservantes e pronta para uso em injeção subcutânea.

A solução de **Hemcibra^{MD}** não precisa ser diluída.

Os frascos de **Hemcibra^{MD}** solução para injeção destinam-se exclusivamente a uso único.

São necessários uma seringa (ou um adaptador de frasco), uma agulha para transferência e uma agulha para injeção para retirar a solução de **Hemcibra^{MD}** do frasco-ampola e injetá-la por via subcutânea.

Para injeção de até 1 mL de solução de **Hemcibra^{MD}** deve ser utilizada uma seringa de 1 mL. Para a administração de doses maiores de 1 mL e até 2 mL de **Hemcibra^{MD}**, utilizar uma seringa de 2 a 3 mL.

O critério de recomendação para seringas, agulhas e adaptadores de frasco é definido para garantir a administração correta e segura de **Hemcibra^{MD}**. Esses critérios são baseados em considerações de manipulação (por exemplo: precisão na administração, injeção subcutânea), características de **Hemcibra^{MD}** (por exemplo: viscosidade) e compatibilidade entre **Hemcibra^{MD}** e materiais do dispositivo.

Seringa de 1 mL

Crítérios: seringa de polipropileno ou policarbonato transparente com ponta Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com ponta Luer Slip poderá ser utilizada), graduação 0,01 mL, estéril, exclusivamente para injeção, uso único, isenta de látex e não pirogênica. Quando utilizado em conjunto com o adaptador de frasco, uma seringa de 1 ml com êmbolo de espaço morto baixo que cumpra os requisitos descritos acima deverá ser utilizada.

Seringa de 2 a 3 mL

Crítérios: seringa de polipropileno ou policarbonato transparente com ponta Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com ponta Luer Slip poderá ser utilizada), graduação 0,1 mL, estéril, exclusivamente para injeção, uso único, isenta de látex e não pirogênica. Quando utilizado em conjunto com o adaptador de frasco, uma seringa de 3 ml com êmbolo com pouco espaço morto que cumpra os requisitos descritos acima deverá ser utilizada.

Agulha de transferência ou adaptador de frasco:

Crítérios para agulha de transferência: agulha de aço inoxidável com conexão Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com conexão Luer Slip poderá ser utilizada), estéril, calibre 18 G, comprimento 1 a 1½", ponta ocluída ou semiocluída, uso único, isenta de látex e não pirogênica.

Crítérios para o adaptador de frasco: conexão de policarbonato com Luer-Lok™, estéril, com diâmetro apropriado ao gargalo do frasco de 15 mm externo, uso único, isento de látex e não pirogênico.

Agulha de injeção:

Crítérios: agulha de aço inoxidável com conexão Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com conexão Luer Slip poderá ser utilizada), estéril, calibre 26 G (intervalo aceitável: 25-27 G), comprimento preferivelmente 3/8" ou no máximo ½", uso único, isenta de látex e não pirogênica, preferencialmente incluindo característica de agulha de segurança.

Depois de transferido do frasco para a seringa, o medicamento deve ser usado imediatamente, porque não contém conservante antimicrobiano.

Incompatibilidades

Não existe nenhuma incompatibilidade entre **Hemcibra^{MD}** e as seringas, agulhas e adaptadores de frasco recomendadas.

Orientações gerais

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de hemofilia e/ou outros distúrbios hemorrágicos.

A substituição por qualquer outro medicamento biológico requer o consentimento do médico prescritor.

O tratamento com agentes de *bypass* deve ser descontinuado no dia anterior ao início da terapia com **Hemcibra^{MD}** (vide item 5. Advertências e precauções).

Dose recomendada (todos os pacientes)

A dose recomendada é de 3 mg/kg, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida por 1,5 mg/kg, uma vez por semana, administrada por injeção subcutânea.

Modo de administração

Hemcibra^{MD} destina-se exclusivamente a uso subcutâneo.

Hemcibra^{MD} deve ser administrado usando técnica de assepsia apropriada.

A injeção deve ser restrita aos locais de injeção recomendados: o abdome, parte superior externa dos braços e coxas (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas, absorção). Não há dados disponíveis sobre injeção em outros locais do corpo.

A administração da injeção subcutânea **Hemcibra^{MD}** na parte superior externa do braço deve ser realizada por um cuidador ou profissional da saúde.

Alternar o local da injeção pode ajudar a evitar ou reduzir as reações no local da injeção (vide item 2. Resultados de eficácia). A injeção subcutânea de **Hemcibra^{MD}** não deve ser feita em áreas nas quais a pele esteja eritematosa, com hematoma, sensível ou endurecida ou em áreas nas quais existam manchas ou cicatrizes.

Durante o tratamento com **Hemcibra^{MD}**, outros medicamentos para administração subcutânea devem, preferivelmente, ser injetados em regiões anatômicas diferentes das utilizadas para a aplicação de **Hemcibra^{MD}**.

Administração pelo paciente e/ou cuidador

Hemcibra^{MD} destina-se ao uso sob orientação de um profissional da saúde. Depois de um treinamento adequado na técnica de injeção subcutânea, o paciente pode autoaplicar **Hemcibra^{MD}** ou seu cuidador pode aplicar **Hemcibra^{MD}**, desde que seu médico considere adequado.

O médico e o cuidador devem determinar se uma criança consegue fazer a autoaplicação de **Hemcibra^{MD}** adequadamente. No entanto, a autoaplicação não é recomendada para crianças menores de 7 anos de idade.

Duração do tratamento

Hemcibra^{MD} destina-se ao tratamento profilático de longa duração.

Ajustes de dose durante tratamento

Não são recomendados ajustes da dose de **Hemcibra^{MD}**.

Doses atrasadas ou perdidas

Se um paciente deixar de receber uma injeção subcutânea semanal programada de **Hemcibra^{MD}**, ele deve ser orientado a fazer a injeção o mais rapidamente possível, antes do dia da próxima dose agendada. O paciente deve então aplicar a próxima dose no dia usualmente programado para a próxima administração. O paciente não deve tomar duas doses no mesmo dia para compensar uma dose perdida.

Instruções de dosagem especiais

Uso em crianças

Não são recomendados ajustes de dose em pacientes pediátricos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nos itens 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais e 2. Resultados de eficácia.

Uso em idosos

Não são recomendados ajustes da dose em pacientes com ≥ 65 anos de idade (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Insuficiência renal

Não são recomendados ajustes da dose em pacientes com insuficiência renal (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Insuficiência hepática

Não são recomendados ajustes da dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reação adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas de estudos clínicos de outro medicamento e também podem não refletir as taxas observadas na prática.

As seguintes reações adversas ao medicamento (RAMs) são baseadas em dados agrupados de um estudo clínico randomizado (HAVEN 1), um estudo clínico de braço único (HAVEN 2) e de um estudo clínico de fase I/II, nos quais um total de 189 pacientes do sexo masculino com hemofilia A receberam pelo menos uma dose de **Hemcibra^{MD}** como profilaxia de rotina. Noventa e quatro pacientes (50%) eram adultos (≥ 18 anos de idade), 38 (20%) eram adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade), 55 (29%) eram crianças (> 2 a < 12 anos de idade) e 2 eram lactentes (1 mês a ≤ 2 anos). Sete dos 189 pacientes (4%), incluídos na população de segurança, eram pacientes sem inibidores de FVIII do estudo clínico fase I/II. A duração mediana de exposição entre os estudos foi de 38 semanas (intervalo: 0,8 a 177,2 semanas). As reações adversas notificadas com mais frequência observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com pelo menos uma dose de **Hemcibra^{MD}** foram reações no local de injeção, cefaleia e artralgia. No total, 4 pacientes (2,1%) que participavam de estudos clínicos de profilaxia com **Hemcibra^{MD}** foram retirados do tratamento por causa das RAMs, que foram microangiopatia trombótica, necrose cutânea, tromboflebite superficial e reação no local da injeção. As reações adversas ao medicamento em estudos clínicos em pacientes que receberam **Hemcibra^{MD}** são listadas pelo Grupo Sistêmico MedDRA (Tabela 11). As categorias de frequência correspondentes para cada RAM são baseadas na seguinte convenção: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 11 – Resumo de reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos agrupados com **Hemcibra^{MD}**

Grupo sistêmico	Número de pacientes (n = 189)	Porcentagem de pacientes	Frequência
RAM (MedDRA)			
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Reações no local da injeção	35	19%	Muito comum
Febre	13	7%	Comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	28	15%	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais			
Diarreia	12	6%	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo			
Artralgia	18	10%	Muito comum
Mialgia	9	5%	Comum
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático			
Microangiopatia trombótica	3	2%	Comum
Infecções e infestações			
Trombose do seio cavernoso	1	< 1%	Incomum
Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo			
Necrose cutânea	1	< 1%	Incomum
Distúrbios vasculares			
Tromboflebite superficial	1	< 1%	Incomum

Descrição das RAMs selecionadas

A maioria das reações adversas graves reportadas nos estudos clínicos com **Hemcibra^{MD}** foi microangiopatia trombótica (MAT) e eventos trombóticos, que incluíam trombose do seio cavernoso (TSC) e trombose venosa superficial concomitante com necrose cutânea (vide item 5. Advertências e precauções).

Microangiopatia trombótica

Eventos de microangiopatia trombótica foram reportados em 1,6% dos pacientes (3/189) nos estudos clínicos. Relatou-se que cada paciente havia recebido doses cumulativas superiores a 100 U/kg em 24 horas de CCPa, por 24 horas ou mais, enquanto fazia uso da profilaxia com **Hemcibra^{MD}** antes do desenvolvimento de eventos MAT (apresentaram trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão renal aguda, sem deficiências graves de atividade ADAMTS13) (vide item 5. Advertências e precauções). O tratamento dos eventos de MAT incluiu cuidado de suporte com ou sem plasmaferese e hemodiálise. A evidência de melhora foi observada dentro de uma semana após a descontinuação do CCPa. Um paciente continuou o tratamento com **Hemcibra^{MD}** depois da resolução da MAT (vide item 5. Advertências e precauções).

Eventos trombóticos

Foram relatados eventos trombóticos sérios em 1,0% dos pacientes (2/189) de estudos clínicos. Relatou-se que cada paciente havia recebido doses cumulativas superiores a 100 U/kg em 24 horas de CCPa enquanto fazia uso da profilaxia com **Hemcibra^{MD}** antes do desenvolvimento de eventos trombóticos (vide item 5. Advertências e precauções). Nenhum dos casos necessitou terapia anticoagulação, diferentemente do tratamento usual de eventos trombóticos. Evidência de melhora ou resolução foi observada após a descontinuação do CCPa. Um paciente continuou o tratamento com **Hemcibra^{MD}** depois da resolução do evento trombótico (vide item 5. Advertências e precauções).

Caracterização da interação entre o Hemcibra^{MD} e o tratamento com CCPa em estudos clínicos pivotais

Houve 79 casos de tratamento com CCPa em pacientes que receberam profilaxia com **Hemcibra^{MD}**, dos quais 8 casos (10,1%) consistiram em uma quantidade acumulada média >100U/kg/24 horas de CCPa em 24 horas ou mais; 2 dos 8 foram associados a eventos trombóticos e 3 dos 8 estavam associados à microangiopatia trombótica. Nenhum caso de microangiopatia trombótica ou eventos trombóticos foram associados com os demais casos de tratamento com CCPa. De todos os casos de tratamento com CCPa, 67,1% consistiram em apenas uma infusão <100 U/kg.

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção (RLIs) foram reportadas muito comumente em estudos clínicos. Todas as RLIs observadas em estudos clínicos **Hemcibra^{MD}** foram reportadas como não graves e geralmente de intensidade leve a moderada. A

maior parte das RLIs foi resolvida sem tratamento. Os sintomas mais comumente descritos de RLIs foram eritema no local da injeção (7,4%), prurido no local da injeção (5,3%) e dor no local da injeção (5,3%).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema Vigilância – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdosagem de **Hemcibra^{MD}** é limitada. A superdosagem acidental pode resultar em hipercoagulabilidade.

Os pacientes que recebem superdosagem acidental devem entrar em contato com seu médico imediatamente e devem ser monitorados atentamente.

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

MS – 1.0100.0667

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Fabricado por Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão.

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça.

Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/07/2018.



CDS 3.0_Prof