# Hemcibra®

## (emicizumabe)

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

**Solução injetável**
**30 mg/mL**
**150 mg/mL**

**Hemcibra®** **Roche**
**emicizumabe**

**APRESENTAÇÕES**
Solução injetável de 30 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 12 mg (0,4 mL) ou 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), 150 mg (1 mL) ou 300 mg (2 mL).

**VIA SUBCUTÂNEA**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

**Hemcibra® solução injetável de 12 mg**
**Princípio ativo:** emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado) ..... 12 mg (30 mg/mL)
**Excipientes:** histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

**Hemcibra® 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® 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® 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® 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

**Hemcibra® solução injetável de 300 mg**
**Princípio ativo:** emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado) ..... 300 mg (150 mg/mL)
**Excipientes:** histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Hemcibra®** é indicado para profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII).
**Hemcibra®** pode ser utilizado por todas as faixas etárias.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia do **Hemcibra®** para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A, foi avaliada em cinco estudos clínicos (três estudos com adultos e adolescentes em pacientes com hemofilia A com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII) [HAVEN 1, HAVEN 3 E HAVEN 4], um estudo pediátrico em pacientes com hemofilia A com inibidores do fator VIII [HAVEN 2] e um estudo com pacientes de todas as idades com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores do fator VIII [HAVEN 6].

**Estudos clínicos em pacientes adultos e adolescentes com hemofilia A com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII)**

**HAVEN 3[1]**

**Pacientes (idade ≥12 anos) com hemofilia A sem inibidores do fator VIII**
O HAVEN 3 foi um estudo clínico de fase III, aberto, multicêntrico e randomizado com 152 pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos e ≥ 40 kg) do sexo masculino com hemofilia A, sem inibidores do FVIII, que receberam tratamento episódico ("sob demanda") ou profilático com FVIII. Os pacientes receberam 3 mg/kg de **Hemcibra®** por via subcutânea, uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas e, em seguida, receberam 1,5 mg/kg uma vez por semana (braços A e D) ou 3 mg/kg a cada duas semanas (braço B) ou não receberam profilaxia (braço C). Os pacientes do braço C podiam passar a receber **Hemcibra®** (3 mg/kg a cada duas semanas) após completarem pelo menos 24 semanas sem profilaxia. Nos braços A e B, o aumento da dose para 3 mg/kg por semana foi permitido após 24 semanas para pacientes que apresentavam dois ou mais sangramentos qualificados (ou seja, sangramentos espontâneos e clinicamente significativos que ocorriam no estado de equilíbrio). Os pacientes no braço D podiam aumentar a dose após o segundo sangramento qualificado. Na ocasião da análise, cinco pacientes haviam aumentado sua dose de manutenção.

Oitenta e nove pacientes tratados previamente com FVIII episódico ("sob demanda") foram randomizados em uma razão de 2:2:1 para receber **Hemcibra®** uma vez por semana (braço A; N = 36) ou a cada duas semanas (braço B; N = 35) ou sem profilaxia (braço C; N = 18), com estratificação por taxa prévia de sangramento de 24 semanas (< 9 ou ≥ 9). Sessenta e três pacientes tratados previamente com FVIII profilático foram incluídos no braço D para receber **Hemcibra®** (1,5 mg/kg uma vez por semana).

O objetivo primário do estudo foi avaliar, em pacientes tratados previamente com FVIII episódico, a eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** uma vez por semana (braço A) ou a cada duas semanas (braço B) em comparação a pacientes sem profilaxia (braço C) com base no número de sangramentos que demandaram tratamento com fatores de coagulação. Outros objetivos do estudo incluíram a avaliação da comparação randomizada dos braços A ou B e do braço C em termos de eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** na diminuição do número de sangramentos em geral, sangramentos espontâneos, sangramentos articulares e sangramentos em articulações alvo (vide Tabela 1). O tratamento preferido dos pacientes também foi avaliado através de uma pesquisa de preferência.

A eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** também foi comparada ao tratamento profilático anterior com FVIII (braço D) em pacientes que haviam participado em um estudo não intervencional (ENI) antes do recrutamento (vide Tabela 2). Somente os pacientes do ENI foram incluídos nessa comparação porque os dados sobre sangramento e tratamento foram coletados com o mesmo nível de granularidade usado no estudo HAVEN 3.

**HAVEN 1[2]**

**Pacientes (idade ≥12 anos) com hemofilia A com inibidores do fator VIII**
O estudo HAVEN 1, estudo clínico randomizado, multicêntrico, aberto que incluiu 109 adolescentes e adultos do sexo masculino (idade ≥12 anos e ≥ 40kg) 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®** (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 sem profilaxia (braço B). Os pacientes randomizados para o braço B puderam trocar para profilaxia com **Hemcibra®** 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®** para pacientes que apresentaram dois ou mais sangramentos qualificados, em caso de eficácia abaixo da ideal (isto é, ≥ 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®** (braço A) ou sem 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®**. 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®**.

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®**, em comparação com pacientes sem 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). Os objetivos secundários da comparação randomizada dos braços A e B foram a eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** semanal na redução do número de todos os sangramentos, dos sangramentos espontâneos, sangramentos articulares e sangramentos em articulações alvo (vide Tabela 3), bem como avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde relatada pelos pacientes (QVRS) e seu estado de saúde (vide Tabelas 10 e 12).

A eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** 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 4). 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.

**HAVEN 4[6]**

**Pacientes (idade ≥12 anos) com hemofilia A com ou sem inibidores do fator VIII**

O **Hemcibra®** foi investigado em um estudo clínico de fase III, multicêntrico e de braço único em 41 pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos e ≥ 40 kg) do sexo masculino com hemofilia A, com ou sem inibidores do FVIII, que receberam tratamento episódico ("sob demanda") ou profilático com FVIII ou agentes de *bypass*.[5,6] Os pacientes receberam profilaxia com **Hemcibra® -** 3 mg/kg uma vez por semana, durante quatro semanas, seguida por 6 mg/kg a cada quatro semanas desse ponto em diante.
O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** na manutenção do controle adequado de sangramentos administrada a cada quatro semanas com base nos sangramentos tratados. Outros objetivos eram avaliar a eficácia clínica da profilaxia com **Hemcibra®** nos sangramentos em geral, sangramentos espontâneos tratados, sangramentos articulares tratados e sangramentos tratados em articulações alvo (vide Tabela 6).[5,6] O tratamento preferido dos pacientes também foi avaliado através de uma pesquisa de preferência.[5,6]

**HAVEN 6[7]**

**Pacientes (todas as idades) com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores do fator VIII**

O estudo HAVEN 6 foi um estudo multicêntrico, aberto, braço único com 71 pacientes (de todas as idades) com hemofilia A leve (n= 20 [28.2%]) ou moderada (n=51 [71.8%]) sem inibidores do fator VIII, tratados com emicizumabe, os quais a profilaxia era indicada conforme avaliado pelo investigador. A maioria dos pacientes eram homens (69 pacientes [97.2%]), e duas mulheres (2.8 %). No início do estudo, 34 pacientes (47.9%) estavam em tratamento episódico e 37 pacientes (52.1%) em tratamento profilático com FVIII. Os pacientes receberam **Hemcibra®** subcutâneo, 3 mg/kg uma vez na semana nas primeiras quatro semanas, seguido por um dos regimes de manutenção conforme preferência do paciente, a partir da semana cinco: 1.5 mg/kg uma vez na semana (n=24 [33.8%]), 3 mg/kg a cada duas semanas (n=39 [54.9%]) ou 6 mg/kg a cada quatro semanas (n=8 [11.3%]),

A titulação da dose foi permitida após 24 semanas para pacientes que apresentaram dois ou mais sangramentos qualificados (ou seja, sangramentos espontâneos e significantes ocorrendo no estado estacionário). No momento da análise intermediária, nenhum paciente foi submetido à titulação de sua dose de manutenção.

O objetivo de eficácia inicial do estudo foi avaliar a eficácia da profilaxia de **Hemcibra®** baseado no número de sangramentos que necessitaram de tratamento com fatores de coagulação ao longo do tempo (ou seja, taxa de sangramento de sangramentos tratados). O objetivo secundário foi avaliar a eficácia da profilaxia de **Hemcibra®** com base no número de todos os sangramentos, sangramentos espontâneos, sangramento nas articulações e sangramento em articulações alvo ao longo do tempo, bem como avaliar a QVRS relatada pelo paciente no Questionário da Ferramenta de Avaliação Abrangente dos Desafios da Hemofilia (CATCH) ao longo do tempo.

**Resultados de Eficácia**

**HAVEN 3**
Os resultados de eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** em comparação a nenhuma profilaxia em relação à taxa de sangramentos tratados, sangramentos em geral, sangramentos espontâneos tratados, sangramentos articulares tratados e sangramentos tratados em articulações alvo são apresentados a seguir, na Tabela 1.[1]

**Tabela 1 - HAVEN 3: Taxa de sangramento anualizada do braço de profilaxia com Hemcibra® vs. braço sem profilaxia em pacientes a partir de 12 anos com ou sem inibidores do fator VIII**

| ***Endpoint*** | **Braço C: Sem Profilaxia (N = 18)** | **Braço A: 1,5 mg/kg de Hemcibra® uma vez por semana (N = 36)** | **Braço B: 3 mg/kg de Hemcibra® a cada 2 semanas (N = 35)** |
|---|---|---|---|
| **Sangramentos Tratados** | | | |
| TSA (IC de 95%) [a] | 38,2 (22,9; 63,8) | 1,5 (0,9; 2,5) | 1,3 (0,8; 2,3) |
| % de redução (IC de 95%), valor p | NA | 96% (92,5%; 98,0%), <0,0001 | 97% (93,4%; 98,3%), <0,0001 |
| % de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%) | 0,0 (0,0; 18,5) | 55,6 (38,1; 72,1) | 60,0 (42,1; 76,1) |
| Mediana de TSA (IQR) | 40,4 (25,3; 56,7) | 0 (0; 2,5) | 0 (0; 1,9) |
| **Sangramentos em Geral** | | | |
| TSA(IC de 95%) [a] | 47,6 (28,5; 79,6) | 2,5 (1,6; 3,9) | 2,6 (1,6; 4,3) |
| % de redução (IC de 95%), valor p | NA | 95% (90,1%; 97%), <0,0001 | 94% (89,7%; 97%), <0,0001 |
| % de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%) | 0 (0,0; 18,5) | 50 (32,9; 67,1) | 40 (23,9; 57,9) |
| Mediana de TSA (IQR) | 46,9 (26,1; 73,9) | 0,6 (0; 3,9) | 1,6 (0; 4,0) |
| **Sangramentos Espontâneos Tratados** | | | |
| TSA (IC de 95%) [a] | 15,6 (7,6; 31,9) | 1,0 (0,5; 1,9) | 0,3 (0,1; 0,8) |
| % de redução (IC de 95%), valor p | NA | 94% (84,9%; 97,5%), <0,0001 | 98% (94,4%; 99,4%), <0,0001 |
| % de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%) | 22,2 (6,4; 47,6) | 66,7 (49,0; 81,4) | 88,6 (73,3; 96,8) |
| Mediana de TSA (IQR) | 10,8 (2,1; 26,0) | 0 (0; 1,3) | 0 (0; 0) |
| **Sangramentos Articulares Tratados** | | | |
| TSA (IC de 95%) [a] | 26,5 (14,67; 47,79) | 1,1 (0,59; 1,89) | 0,9 (0,44; 1,67) |
| % de redução (IC de 95%), valor p | NA | 96% (91,5%; 98,1%), <0,0001 | 97% (93%; 98,5%), <0,0001 |
| % de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%) | 0 (0; 18,5) | 58,3 (40,8; 74,5) | 74,3 (56,7; 87,5) |
| Mediana de TSA (IQR) | 21,3 (14,5; 41,3) | 0 (0; 1,9) | 0 (0; 1,3) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Sangramentos Tratados em Articulações Alvo** | | | |
| TSA (IC de 95%) [a] | 13,0 (5,2; 32,3) | 0,6 (0,3; 1,4) | 0,7 (0,3; 1,6) |
| % de redução (IC de 95%), valor p | NA | 95% (85,7%; 98,4%), <0,0001 | 95% (85,3%; 98,2%), <0,0001 |
| % de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%) | 27,8 (9,7; 53,5) | 69,4 (51,9; 83,7) | 77,1 (59,9; 89,6) |
| Mediana de TSA (IQR) | 12,8 (0; 39,1) | 0 (0; 1,4) | 0 (0; 0) |
| TSA = taxa de sangramento anual; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º; NA = não aplicável<br>[a] Com base em um modelo de regressão binominal negativa. | | | |

Na análise intrapaciente do estudo clínico HAVEN 3, a profilaxia com **Hemcibra®** resultou em uma redução (68%) estatisticamente significativa (p <0,0001) na taxa de sangramentos tratados em comparação à profilaxia prévia com FVIII registrada no ENI antes da inclusão (vide Tabela 2).

**Tabela 2 - HAVEN 3: Comparação intrapaciente da taxa de sangramento anualizada (sangramentos tratados) da profilaxia com Hemcibra® vs. profilaxia prévia com FVIII**

| ***Endpoint*** | **Braço $D_{ENI}$: Profilaxia Prévia com FVIII (N = 48)** | **Braço D: 1,5 mg/kg de Hemcibra® por semana (N = 48)** |
|---|---|---|
| Mediana do período de eficácia (semanas) | 30,1 | 33,7 |
| **Sangramentos Tratados** | | |
| TSA (IC de 95%) [a] | 4,8 (3,2; 7,1) | 1,5 (1; 2,3) |
| % de redução (IC de 95%), valor p | 68% (48,6%; 80,5%), <0,0001 | |
| % de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%) | 39,6 (25,8; 54,7) | 54,2 (39,2; 68,6) |
| Mediana de TSA (IQR) | 1,8 (0; 7,6) | 0 (0; 2,1) |
| TSA = taxa de sangramento anual; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º;<br>[a] Com base em um modelo de regressão binominal negativa. | | |

**HAVEN 1**

Os resultados de eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** 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 3.

**Tabela 3 – HAVEN 1: Taxa de sangramento anualizada do braço de profilaxia com Hemcibra® versus braço sem profilaxia em pacientes ≥ 12 anos de idade com inibidores ao fator VIII**

| ***Endpoint*** | **Braço B: Sem profilaxia** | **Braço A: Hemcibra® 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%, 89,9%), < 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) |

Intervalos de confiança derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor de p do teste estratificado de Wald, 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 *bypass*.
Todos os sangramentos = sangramentos tratados e não tratados com agentes de *bypass*.
Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada
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 interquartis, percentil 25º até percentil 75º.

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®** 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 4). Estes dados demonstram a eficácia a longo prazo da profilaxia com o **Hemcibra®**. As médias e medianas de TSA foram calculadas para hemorragias tratadas, conforme mostrado na Tabela 4.

**Tabela 4 – HAVEN 1: Taxa de sangramento anualizada com profilaxia Hemcibra® por intervalo de 12 semanas em pacientes ≥ 12 anos de idade com inibidores ao fator VIII**

| | Intervalo de tempo do início do tratamento com **Hemcibra®** (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 **Hemcibra®** 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 5)

**Tabela 5 – HAVEN 1: Comparação intrapaciente da taxa de sangramento anualizada (sangramentos tratados) para profilaxia com Hemcibra®, versus profilaxia prévia com agente de by-pass**

| ***Endpoint*** | **Braço C$_{ENI}$: Profilaxia prévia com agente de *bypass*** | **Braço C: Hemcibra® 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<br>(IC de 95%), valor de p | 79%<br>(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) |

Intervalos de confiança derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor de p do teste estratificado de Wald, 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.
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; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º

**HAVEN 4** [5,6]

Os resultados de eficácia do estudo clínico HAVEN 4 são resumidos a seguir. Quarenta e um pacientes a partir de 12 anos de idade foram avaliados quanto à eficácia com um período de observação mediano de 25,6 semanas (faixa: 24,1 – 29,4 semanas). Os resultados de eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** a cada quatro semanas em relação à taxa de sangramentos tratados, sangramentos em geral, sangramentos espontâneos tratados, sangramentos articulares tratados e sangramentos tratados em articulações alvo são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6 - HAVEN 4: Taxa de sangramento anualizada de profilaxia com Hemcibra® em pacientes ≥ 12 anos com ou sem Inibidores do Fator VIII**

| | 6 mg/kg de **Hemcibra®** 1x/4sem | | |
|---|---|---|---|
| ***Endpoint*** | **[a] TSA (IC de 95%)** | **[b] Mediana de TSA (IQR)** | **% de Pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)** |
| N = | 41 | 41 | 41 |
| Sangramentos tratados | 2,4 (1,4; 4,3) | 0 (0; 2,1) | 56,1 (39,7; 71,5) |
| Sangramentos em geral | 4,5 (3,1; 6,6) | (0; 5,9) | 29,3 (16,1; 45,5) |
| Sangramentos espontâneos tratados | 0,6 (0,3; 1,5) | 0 (0; 0) | 82,9 (67,9; 92,8) |
| Sangramentos articulares tratados | 1,7 (0,8; 3,7) | 0 (0; 1,9) | 70,7 (54,5; 83,9) |
| Sangramentos em articulações alvo tratados | 1,0 (0,3; 3,3) | 0 (0; 0) | 85,4 (70,8; 94,4) |

[a] Calculado com um modelo de regressão binominal negativa (NBR).
[b] TSA calculada.
Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios de ISTH.
Sangramentos tratados: sangramentos tratados com FVIII ou rFVIIa.
Sangramentos em geral: sangramentos tratados e não tratados com FVIII ou rFVIIa.

Os pacientes expostos ao **Hemcibra®** começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.
TSA = Taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º; 1x/4sem = profilaxia uma vez a cada quatro semanas

**HAVEN 6 (análise interina)[7]**

A seguir estão resumidos os dados das análises de eficácia interina do estudo clínico HAVEN 6. No estudo, 71 pacientes com idades entre 2 e 71 anos foram avaliados quanto à eficácia, em um tempo médio de observação de 27,6 semanas (faixa: 6,7 – 61,7 semanas). Os resultados da eficácia de **Hemcibra®** na profilaxia de pacientes com casos leves e moderados de hemofilia A sem inibidores do fator VIII, com respeito a taxa de sangramentos tratados, todos os sangramentos, sangramentos espontâneos tratados, sangramentos articulares tratados e sangramentos em articulações alvo são apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7- HAVEN 6: Taxa de sangramento anual de Hemcibra® na profilaxia de pacientes com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores de fator VIII**

| | [c]1,5 mg/kg 1x/1sem, 3 mg/kg 1x/2sem ou 6 mg/kg 1x/4sem de **Hemcibra®** | | |
|---|---|---|---|
| ***Endpoint*** | **[a] TSA (IC de 95%)** | **[b] Mediana de TSA (IQR)** | **% de Pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)** |
| N = | 71 | 71 | 71 |
| Sangramentos tratados | 0,8 [0,41; 1,46] | 0,0 [0,00; 0,00] | 80,3 [69,1; 88,8] |
| Sangramentos em geral | 2,7 [1,87; 3,83] | 1,7 [0,00; 3,80] | 45,1 [33,2; 57,3] |
| Sangramentos espontâneos tratados | 0,1 [0,02; 0,23] | 0,0 [0,00; 0,00] | 95,8 [88,1; 99,1] |
| Sangramentos articulares tratados | 0,3 [0,12; 0,65] | 0,0 [0,00; 0,00] | 90,1 [80,7; 95,9] |
| Sangramentos em articulações alvo tratados | *Não convergiu | 0,0 [0,00; 0,00] | 94,4 [86,2; 98,4] |

[a] Calculado com um modelo de regressão binominal negativa (NBR).
[b] TSA calculada.
Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios de ISTH.
Sangramentos tratados: sangramentos tratados com FVIII.
Sangramentos em geral: sangramentos tratados e não tratados com FVIII.
Os pacientes expostos ao **Hemcibra®** começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.
TSA = Taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º; 1x/1sem = profilaxia uma vez a cada uma semana; 1x/2sem = profilaxia uma vez a cada duas semanas; 1x/4sem = profilaxia uma vez a cada quatro semanas.
[c] 1,5 mg/kg 1x/1sem (n= 24)/ 3 mg/kg 1x/2sem (n = 39); 6 mg/kg 1x/4sem (n = 8).
*Modelo pode não convergir devido a tempos de acompanhamento muito curtos combinados com um baixo número de sangramentos,

**Medidas de Resultados Relacionados à Saúde**

Os estudos clínicos HAVEN avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), o estado de saúde e preferência de tratamento do paciente usando diversas medidas de avaliação de resultados clínicos. Os estudos HAVEN 1 e 2 usaram o questionário de qualidade de vida específico para hemofilia (*Haemophilia-Specific Quality of Life – Haem-A-QoL*) para adultos (≥ 18 anos) e sua versão para adolescentes (*Haemo-QoL*-SF, 8 a < 18 anos),respectivamente, para os quais a pontuação de saúde física (ou seja, inchaços dolorosos, presença de dor articular, dor ao se mover, dificuldade para caminhar longas distâncias e necessidade de mais tempo para se preparar) e a pontuação total (resumo de todas as pontuações) foram definidas no protocolo como *endpoint* de interesse. O estudo HAVEN 2 também usou o questionário *Inhib-QoL* adaptado com os aspectos das impressões do cuidador, para obter o relatório do cuidador sobre QVRS, em pacientes pediátricos (< 12 anos). O estudo HAVEN 6 acessou o QVRS em pacientes adultos e pediátricos, e também de cuidadores de pacientes pediátricos, por meio do questionário *CATCH*. OS domínios de percepção de risco e impacto da hemofilia em atividades diárias, atividades sociais, atividades recreativas e trabalho/escola, assim como preocupação e carga de tratamento foram avaliados. Para medir a mudança no estado de

saúde, a pontuação de utilidade do índice (*Index Utility Score* – IUS) e a escala visual analógica (EVA) do questionário EuroQoL de cinco dimensões e cinco níveis (EQ-5D-5L) foram examinadas no HAVEN 1.

Nos estudos HAVEN 3 e 4, para a avaliação referente ao tratamento preferido dos pacientes foi usada a pesquisa da preferência por emicizumabe (EmiPref).

**Resultados relacionados à saúde**

**Resultados relacionados à saúde no estudo HAVEN 1[2]**

No estudo HAVEN 1, 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* (vide Tabela 8)). O *Haem-A-QoL* é uma medida válida e confiável de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

**Tabela 8 – HAVEN 1: Mudança nos escores *Haem-A-QoL* para profilaxia com Hemcibra® versus pacientes (≥ 18 anos) com inibidores ao Fator VIII e sem profilaxia na semana 25**

| **Escores *Haem-A-QoL* na semana 25** | **Braço B: Sem profilaxia** | **Braço A: Hemcibra® 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 | |
| **Pontuação de saúde física (faixa 0 – 100)** | | |
| 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.
Pacientes expostos a emicizumabe começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana, durante quatro semanas.
Os escores menores refletem melhor QVRS.
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 1[2]**

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 (vide Tabela 9).

**Tabela 9 – HAVEN 1: escores EQ-5D-5L na semana 25**

| **Escores EQ-5D-5L na semana 5** | **Braço B: Sem profilaxia** | **Braço A: Hemcibra® 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.<br>Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada.<br>Pacientes expostos a emicizumabe começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana, durante quatro semanas.<br>As pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida.<br>Diferença clinicamente significativa: EAV: 7 pontos; pontuação de utilidade do índice: 0,07 ponto. | |

**Resultados relacionados à saúde no estudo HAVEN 6[7]**

No estudo HAVEN 6, a QVRS para pacientes de todas as idades com hemofilia A leve ou moderada, foi avaliada na semana 25 com base no questionário *CATCH* (versão 1.0). O questionário CATCH é um instrumento validado que avalia o efeito da hemofilia e seu tratamento. Existem diferentes versões do questionário para pacientes adultos, pacientes pediátricos e cuidadores de pacientes pediátricos. O QVRS na profilaxia com **Hemcibra®** permaneceu geralmente estável, com melhora no domínio da carga de tratamento no questionário *CATCH,* observada consistentemente em todo o grupo de respondentes.

**Preferência dos pacientes nos estudos HAVEN 3 e 4**
No estudo HAVEN 3 e 4, os pacientes que receberam **Hemcibra®** (uma vez por semana, a cada duas semanas e a cada 4 semanas) relataram se preferiam **Hemcibra®** subcutâneo, seu tratamento IV anterior ou se não tinham nenhuma preferência na semana 17. Dos pacientes no estudo HAVEN 3 que responderam o questionário de preferência, 89 de 95 (93,7%) relataram preferir **Hemcibra®** ao tratamento IV anterior, e especificamente 45 de 46 pacientes (97,8%) preferiam **Hemcibra®** ao seu tratamento profilático anterior com FVIII. No estudo HAVEN 4, todos os 41 pacientes (100%) responderam o questionário de preferência e relataram preferir **Hemcibra®** ao tratamento IV anterior. Nos estudos HAVEN 3 e 4, os dois motivos mencionados mais frequentemente pelos pacientes para justificar sua preferência pelo **Hemcibra®** foram a via de administração mais fácil e a menor frequência do tratamento.

**Pacientes Pediátricos**

**HAVEN 2[3]**
A profilaxia semanal com **Hemcibra®** 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 FVIII. Os pacientes receberam profilaxia com **Hemcibra®** 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 **Hemcibra®**, 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).

**Resultados de Eficácia [3]**

**HAVEN 2 (análise interina)[3]**
No momento da análise interina, a eficácia foi avaliada em 59 pacientes pediátricos com idade <12 anos e recebendo profilaxia semanal com o **Hemcibra®** 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 10). A mediana do período de observação para estes pacientes foi de 29,6 semanas (intervalo: 18,4 - 63).

**Tabela 10 – HAVEN 2: Taxa de sangramento anualizada de profilaxia com Hemcibra® em pacientes pediátricos <12 anos de idade (análise interina)**

| | **Hemcibra® 1,5 mg/kg semanal** | | |
|---|---|---|---|
| **Endpoint** | **[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 em articulações alvo tratados** | 0,1 (0; 0,7) | 0 (0; 0) | 96,6 (88,3; 99,6) |
| [a] Calculado com modelo de regressão binomial negativa (NBR).<br>[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.<br>[c]TSA calculada.<br>Definições de sangramento adaptadas com baseadas nos critérios ISTH.<br>Sangramentos tratados: sangramentos tratados com agentes de *bypass*.<br>Todos os sangramentos: sangramentos tratados e não tratados com agentes de *bypass*.<br>Pacientes expostos a emicizumabe iniciaram com dose de ataque de 3 mg/kg/semana por 4 semanas.<br>TSA = taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º. | | | |

Na análise interina intrapaciente, a profilaxia semanal com **Hemcibra®** 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®**, em comparação com sua taxa de sangramento coletada no ENI antes do recrutamento (vide Tabela 11).

**Tabela 11 – HAVEN 2: Comparação intrapaciente da taxa de sangramento anualizada (sangramentos tratados) para profilaxia com Hemcibra® *versus* profilaxia prévia com agente de *bypass***

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

**Resultados relacionados à saúde em pacientes pediátricos**

**Resultados relacionados à saúde no estudo HAVEN 2[3]**

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 12).

**Tabela 12 – 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®**

| | ***Haemo-QoL-SF*** |
|---|---|
| **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 13).

**Tabela 13 - 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®:**

| | ***Adapted InhibQoL* 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 | |

**Cirurgias e procedimentos nos estudos clínicos HAVEN**
A experiência com o uso de agentes *bypass* ou FVIII durante cirurgias e procedimentos em pacientes que recebem profilaxia com **Hemcibra®** é limitada (para maiores informações consultar o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hemcibra® e Concentrado de Complexo Protrombínico Ativado [CCPa]).

**Referências bibliográficas**

1. Clinical Study Report - HAVEN 3. Report No. 1082237. March 2018. (CDS version 3.0).
2. 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.
3. 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.
4. Supplemental Results Report (BH29992) (CDS version 2.0).
5. Interim Clinical Study Report - BO39182 (HAVEN 4). A multicenter, open-label phase III study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of emicizumab given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A. Report No. 1079217. March 2018. (CDS version 3.0).
6. Clinical Study Report – BO39182 (HAVEN 4) - A multicenter, open-label phase III study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of emicizumab given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A. Report No. 1085099. May 2018. (CDS version 4.0).
7. Interim Clinical Study Report – BO41423 (HAVEN 6). A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors. Report No. 1107300. August 2021 (CDS version 8.0).


## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina G4 (IgG4) monoclonal humanizado com estrutura de dupla especificidade (anticorpo biespecífico), 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®** 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**

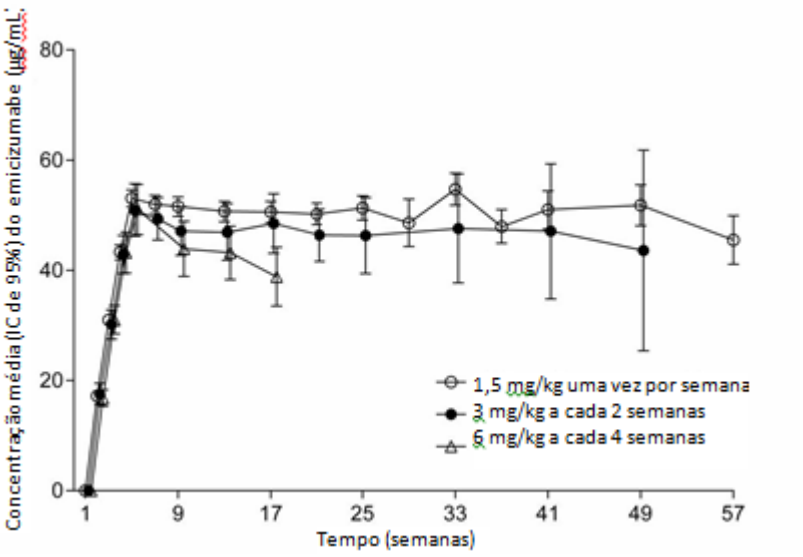
A farmacocinética do emicizumabe foi determinada através de uma análise não compartimental em indivíduos saudáveis e usando uma análise farmacocinética populacional em um banco de dados composto de 389 pacientes com hemofilia A

**Absorção**

Depois da administração subcutânea em pacientes com hemofilia A, a meia-vida de absorção foi de 1,6 dias.

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 (± DP) de concentrações plasmáticas mínimas de emicizumabe aumentou até atingir 52,6 ± 13,6 µg/mL na semana 5. As concentrações plasmáticas mínimas médias sustentadas do emicizumabe em estado de equilíbrio foram de 51,1 µg/mL, 46,7 µg/mL e 38,3 µg/mL com as doses de manutenção recomendadas de 1,5 mg/kg uma vez por semana, 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada quatro semanas, respectivamente (vide Figura 1, Tabela 14).

**Figura 1 – HAVEN 1 (Estudo em adultos e adolescentes) e HAVEN 2 (Estudo pediátrico): média das concentrações plasmáticas mínimas de emicizumabe (µg/mL)**



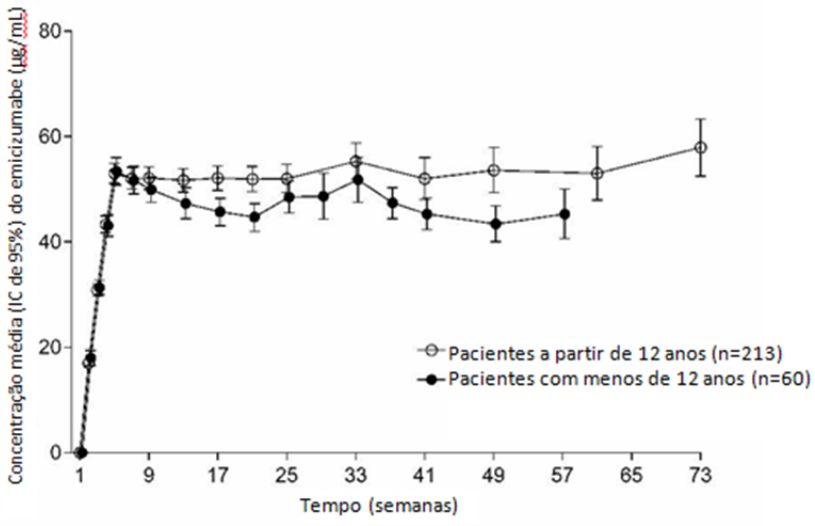
A $C_{mínima}$, a $C_{máx}$ e as razões de $C_{máx}/C_{mínima}$ médias (± DP) em estado de equilíbrio para as doses de manutenção recomendadas de 1,5 mg/kg uma vez por semana, 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada quatro semanas são apresentadas na Tabela 14.

**Tabela 14: Concentrações Médias (± DP) do emicizumabe no estado de equilíbrio**

| | **Dose de Manutenção** | | |
|---|---|---|---|
| **Parâmetros** | 1,5 mg/kg 1x/sem | 3 mg/kg 1x/2sem | 6 mg/kg 1x/4sem |
| $C_{máx, SS}$ (µg/mL) | 54,9±15,9 | 58,1±16,5 | 66,8±17,7 |
| $C_{média, SS}$ (µg/mL) | 53,5±15,7 | 53,5±15,7 | 53,5±15,7 |
| $C_{mínima, SS}$ (µg/mL) | 51,1±15,3 | 46,7±16,9 | 38,3±14,3 |
| Proporção $C_{máx}/C_{mínima}$ | 1,08±0,03 | 1,26±0,12 | 1,85±0,46 |
| $C_{média, SS}$ = concentração média em estado de equilíbrio; $C_{máx, SS}$ = concentração plasmática máxima em estado de equilíbrio; $C_{mínima, SS}$ = concentração mínima em estado de equilíbrio; 1x/sem = uma vez por semana; 1x/2sem = a cada duas semanas; 1x/4sem = a cada quatro semanas. Parâmetros farmacocinéticos obtidos do modelo PK da população. | | | |

Foram observados perfis semelhantes de farmacocinética após a administração uma vez por semana (3 mg/kg/semana durante 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg/semana) em adultos/adolescentes (a partir de 12 anos) e crianças (com menos de 12 anos) (vide Figura 2).

**Figura 2: Concentração plasmática média do emicizumabe *vs.* perfis de tempo em pacientes ≥ 12 anos (estudos HAVEN 1 e HAVEN 3) em comparação a pacientes < 12 anos (estudo HAVEN 2)**




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 10,4 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 0,272 L/dia, e a meia-vida aparente de eliminação foi de 26,8 dias.

**Linearidade da dose**
Emicizumabe apresentou farmacocinética proporcional à dose em pacientes com hemofilia A em um intervalo de dose de 0,3 a 6 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.
A maioria dos pacientes com hemofilia A na análise farmacocinética da população apresentou função renal normal (N = 332; depuração de creatinina ≥ 90 mL/min) ou insuficiência renal leve (N = 27; depuração de creatinina de 60-89 mL/min). Apenas 2 pacientes apresentaram insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 30-59 mL/min). Nenhum paciente apresentava insuficiência renal grave. A insuficiência renal leve ou moderada pareceu não ter impacto na farmacocinética do emicizumabe (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagens especiais).

**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 ≤ LSN, N=300) ou insuficiência hepática leve (bilirrubina ≤ LSN e AST > LSN ou bilirrubina < 1,0 a 1,5 x LSN e qualquer AST, N= 51). Apenas 6 pacientes apresentaram insuficiência hepática moderada (1,5 x LSN < bilirrubina ≤ 3 x LSN e qualquer AST). Insuficiência hepática leve ou moderada 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 5 lactentes (≥ 1 mês a < 2 anos), 55 crianças (≥ 2 anos a < 12 anos) e 50 adolescentes (12 a < 18 anos) com hemofilia A. A idade não afetou a farmacocinética de emicizumabe em pacientes pediátricos (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagem especiais).

**Geriatria**
O efeito da idade sobre a farmacocinética de emicizumabe foi avaliado em uma análise de farmacocinética populacional que incluiu 13 pacientes com 65 anos ou mais (nenhum dos pacientes tinha mais que 77 anos de idade). A biodisponibilidade relativa diminuiu com o aumento da idade, mas não foram observadas diferenças clinicamente importantes na farmacocinética de emicizumabe entre pacientes < 65 anos e pacientes ≥65 anos.

**Raça**
As análises de farmacocinética populacional em pacientes com hemofilia A mostraram que a raça não afetou a farmacocinética de emicizumabe.

**Genêro**
Dados limitados em pacientes femininos sugerem que o gênero não afeta a farmacocinética de **Hemcibra®.**

**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 embriofetal.

**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 anti-emicizumabe ao ser utilizado o ensaio enzimático por imunoabsorbância (ELISA) e/ou para anticorpos neutralizantes anti-emicizumabe utilizando o ensaio cromogênico do fator VIII. 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 anti-emicizumabe com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode induzir a equívocos. A imunogenicidade do **Hemcibra®** foi avaliada utilizando um ensaio imunoenzimático (ELISA) ou um ensaio de eletroquimioluminescência (ECL) para anticorpos anti-emicizumabe. Nos sete ensaios clínicos de fase III, as amostras positivas para anticorpos foram ainda avaliadas quanto à atividade neutralizante de anticorpos anti-emicizumabe, usando um ensaio cromogênico de FVIII modificado. Um total de 668 pacientes foram testados para anticorpos anti-emicizumabe. Nos ensaios clínicos agrupados Fase III, 5,1% (34/668) dos pacientes apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-emicizumabe e 2,7% (18/668) dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-emicizumabe que foram neutralizados *in-vitro*. A taxa positiva do anticorpo anti-emicizumabe pode ser subnotificada devido à limitação do ensaio. Destes dezoito pacientes, os anticorpos neutralizantes anti-emicizumabe não tiveram um impacto clinicamente significativo na farmacocinética ou eficácia do **Hemcibra®** em catorze pacientes, enquanto a diminuição das concentrações plasmáticas de emicizumabe foi observada em quatro pacientes (0,6%). Um paciente (0,2%) do estudo HAVEN 2 que desenvolveu um anticorpo neutralizante anti-emicizumabe e diminuição do emicizumabe, apresentou perda de eficácia (manifestada como sangramento) após 5 semanas de tratamento e descontinuou o tratamento com **Hemcibra®**. Em geral, o perfil de segurança de **Hemcibra®** foi semelhantes entre os pacientes com anticorpos anti-emicizumabe (incluindo anticorpos neutralizantes) e aqueles sem (veja itens 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas)..

## 4. CONTRAINDICAÇÕES
**Hemcibra®** 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.

Oriente os pacientes / cuidadores a registrar o número do lote do produto sempre que **Hemcibra®** for aplicado fora do ambiente hospitalar.

**Hemcibra® e Concentrado de Complexo Protrombínico Ativado (CCPa)**

**Microangiopatia trombótica associada à Hemcibra® e ao CCPa**

Foram relatados casos de microangiopatia trombótica (MAT) em um estudo clínico que incluiu pacientes que recebiam a profilaxia com **Hemcibra®**, quando foram aplicadas doses cumulativas de concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) superiores a 100 U/kg/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®**. 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 MAT (por exemplo, ter um histórico médico prévio ou história familiar de MAT), ou aqueles que estão recebendo medicações concomitantes conhecidas como um fator de risco para o desenvolvimento de MAT (por exemplo, ciclosporina, quinina, tacrolimus).

Pacientes que recebem profilaxia com **Hemcibra®** devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de MAT quando recebem CCPa. O médico deve descontinuar imediatamente o CCPa e interromper a terapia com **Hemcibra®** 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®** 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®**, consulte a seguir as recomendações de dose para uso dos agentes de *bypass*.

**Tromboembolismo associado à Hemcibra® e ao CCPa**

Foram relatados eventos trombóticos em um estudo clínico com pacientes que recebiam profilaxia com **Hemcibra®** quando doses cumulativas superiores a 100 U/kg / 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®** 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®** 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®** 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®**, 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®**

O tratamento com agentes de *bypass* deve ser descontinuado no dia anterior ao início da terapia com **Hemcibra®**.
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®**.

**Hemcibra®** 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®**. 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®**, 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®**.
A orientação para administração de agentes de *bypass* deve ser seguida durante, pelo menos, seis meses depois da descontinuação da profilaxia com **Hemcibra®** (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas, eliminação).

**Imunogenicidade**
O tratamento com **Hemcibra®** pode induzir anticorpos anti-emicizumabe. Anticorpos anti-emicizumabe foram reportados em 5,1% (34/668) de pacientes tratados com **Hemcibra®** em ensaios clínicos. A maioria dos pacientes com anticorpos anti-emicizumabe não apresentou alteração nas concentrações plasmáticas de emicizumabe ou aumento nos eventos hemorrágicos; no entanto, em casos incomuns (incidência <1%), a presença de anticorpos neutralizantes anti-emicizumabe com diminuição da concentração de **Hemcibra®** pode estar associada à perda de eficácia (vide itens 2. Resultados de Eficácia e 3. Características Farmacológicas – Imunogenicidade e 9. Reações Adversas). Sinais clínicos de perda de eficácia devem ser monitorados (por exemplo, aumento nos eventos de sangramento), e, se observados, a avaliação da etiologia e uma possível mudança no tratamento deve ser consideradas, caso haja suspeitas de anticorpos neutralizantes anti-emicizumabe.

Informe o paciente e/ou cuidador sobre a ocorrência incomum (incidência < 1%) de perda de eficácia ao receber profilaxia **Hemcibra®** devido à imunogenicidade (anticorpos anti-emicizumabe neutralizantes). Instrua o paciente e/ou cuidador a relatar imediatamente sinais clínicos de perda de eficácia (por exemplo, aumento de eventos de sangramento de escape).

**Interferência em exame laboratorial de coagulação**

**Hemcibra®** 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®**, 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 15). No entanto, ensaios de fator único que utilizam métodos cromogênicos ou de base imunológica não são afetados por **Hemcibra®** 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®**, mas podem superestimar o potencial hemostático clínico de **Hemcibra®**. De forma inversa, os ensaios que contêm fatores de coagulação bovinos são insensíveis a **Hemcibra®** (sem atividade medida) e podem ser usados para monitorar a atividade de fator VIII endógeno ou infundido ou para medir inibidores anti-FVIII. **Hemcibra®** 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®**, pode ser utilizado. Em resumo, os resultados dos testes laboratoriais baseados em coagulação intrínseca em pacientes tratados com **Hemcibra®** 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®**, 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®** são mostrados na Tabela 15 abaixo.

**Tabela 15– Resultados de coagulograma afetados e não afetados por Hemcibra®**

| Resultados afetados por Hemcibra® | Resultados não afetados por Hemcibra® |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)<br>Ensaios Bethesda (baseados em coagulação) para títulos de inibidor de FVIII<br>Ensaios de fator único de um estágio baseados em TTPA (por exemplo, atividade de fator VIII)<br>Resistência de proteína C ativada baseada em TTPA (RPCA)<br>Tempo de coagulação ativada (TCA) | Ensaios Bethesda (cromogênicos bovinos) para títulos de inibidor FVIII<br>Tempo de trombina (TT)<br>Ensaios de fator único de um estágio baseados em Tempo de protrombina (TP)<br>Ensaios de fator único de base cromogênica exceto FVIII*<br>Ensaios de base imunológica (por exemplo, ELISA, métodos turbidimétricos)<br>Testes genéticos de fatores de coagulação (por exemplo, Fator V de *Leiden*, Protrombina 20210 |
| * Para considerações importantes relativas aos ensaios de atividade cromogênica de FVIII, vide item 6. Interações medicamentosas – Outras formas de interação. | |

**População pediátrica**
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).

**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®** em gestantes. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com **Hemcibra®**. Não se sabe se **Hemcibra®** pode provocar danos ao feto quando administrado à gestante ou se afeta a capacidade reprodutiva. **Hemcibra®** 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®** 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®** pela mãe, além de qualquer potencial efeito adverso sobre o lactente decorrente de **Hemcibra®** [D] ou da condição subjacente materna.

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

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Populações especiais**
**Uso pediátrico**
A segurança e a eficácia do **Hemcibra®** foram estabelecidas em pacientes pediátricos. O uso de **Hemcibra®** em pacientes pediátricos com hemofilia A (com ou sem inibidores do FVIII) é suportado por dois estudos randomizados (HAVEN 3 e HAVEN 1) e três estudos de braço único (HAVEN 6, HAVEN 4 e HAVEN 2).

Esses cinco estudos clínicos incluíram, ao todo, 137 pacientes pediátricos nas seguintes faixas etárias: 61 adolescentes (12 a < 18 anos), 71 crianças (2 a < 12 anos) e 5 lactentes (1 mês a < 2 anos). Os resultados de segurança e eficácia foram compatíveis com os observados em adultos.
As concentrações plasmáticas mínimas no estado de equilíbrio do emicizumabe foram semelhantes entre pacientes adultos e pediátricos com doses equivalentes baseadas no peso (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

**Uso geriátrico**
A segurança e a eficácia de **Hemcibra®** não foram testadas especificamente em uma população geriátrica. Estudos clínicos de **Hemcibra®** incluíram 15 pacientes com 65 anos ou mais. A biodisponibilidade relativa diminuiu em pacientes com a idade mais avançada, mas não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do emicizumabe entre pacientes < 65 anos e pacientes ≥ 65 anos (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

**Insuficiência renal**
A segurança e a eficácia de **Hemcibra®** não foram testadas especificamente em pacientes com insuficiência renal. Os dados disponíveis sobre o uso de **Hemcibra®** em pacientes com insuficiência renal leve a moderada são limitados. Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Hemcibra®** em pacientes com insuficiência renal grave. Como **Hemcibra®** 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®** 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®** em pacientes com insuficiência hepática grave. Como **Hemcibra®** 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®** 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®** 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®**. A experiência clínica sugere a existência de interação medicamentosa entre **Hemcibra®** 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®**, com base em experimentos pré-clínicos, embora a relevância clínica desses dados não seja conhecida. Como o **Hemcibra®** aumenta o potencial de coagulação, a dose necessária para atingir a hemostasia durante o tratamento com o FVIIa ou FVIII pode ser mais baixa, se comparada ao uso na ausência do tratamento profilático com **Hemcibra®**.

Em caso de complicação trombótica, o médico deve considerar interromper o tratamento com rFVIIa ou FVIII e interromper a profilaxia com **Hemcibra®** conforme clinicamente indicado. O ajuste deve ser adaptado às circunstâncias clínicas individuais.
● A decisão sobre as modificações de dose deve levar em consideração a meia-vida dos medicamentos; especificamente, a interrupção do emicizumabe pode não ter um efeito imediato.
● O monitoramento usando um ensaio cromogênico FVIII pode orientar a administração de fatores de coagulação, e testes para características trombofílicas podem ser considerados.

A experiência com a administração concomitante de antifibrinolíticos com CCPa ou rFVIIa em pacientes recebendo profilaxia com **Hemcibra®** 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®**.

## 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 24 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®** apresenta-se em um frasco-ampola de vidro incolor, que contém solução estéril incolor ou de coloração levemente amarelada.

A solução de **Hemcibra®** deve ser inspecionada visualmente para garantir que não exista matéria particulada nem alteração da cor antes da administração. A solução de **Hemcibra®** 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®** é uma solução estéril, sem conservantes e pronta para uso em injeção subcutânea.
A solução de **Hemcibra®** não precisa ser diluída.
Os frascos de **Hemcibra®** 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®** do frasco-ampola e injetá-la por via subcutânea.
Para injeção de até 1 mL de solução de **Hemcibra®** deve ser utilizada uma seringa de 1 mL. Para a administração de doses maiores de 1 mL e até 2mL de **Hemcibra®,** 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®**. Esses critérios são baseados em considerações de manipulação (por exemplo: precisão na administração, injeção subcutânea), características de **Hemcibra®** (por exemplo: viscosidade) e compatibilidade entre **Hemcibra®** e materiais do dispositivo.

**Seringa de 1 mL**

Critérios: seringa de polipropileno ou policarbonato transparente com ponta Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com ponta Luer Slip poderão ser utilizadas), 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**

Critérios: seringa de polipropileno ou policarbonato transparente com ponta Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade

local, seringas com ponta Luer Slip poderão ser utilizadas), 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:**
Critérios para agulha de transferência: agulha de aço inoxidável com conexão Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com conexão Luer Slip poderão ser utilizadas), estéril, calibre 18 G, comprimento 1 a 1½'', ponta romba ou semirromba, uso único, isenta de látex e não pirogênica.
Critérios 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:**
Critérios: agulha de aço inoxidável com conexão Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com conexão Luer Slip poderão ser utilizadas), 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®** 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.
O tratamento com agentes de *bypass* deve ser descontinuado no dia anterior ao início da terapia com **Hemcibra®** (vide item 5. Advertências e precauções). A profilaxia com o FVIII pode ser continuada durante os primeiros 7 dias de tratamento com o **Hemcibra®**.

**Dose recomendada (todos os pacientes)**
A dose recomendada é de 3 mg/kg, administrada por injeção subcutânea, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida por uma dose de manutenção, a partir da quinta semana, de:
- 1,5 mg/kg uma vez por semana, ou
- 3 mg/kg a cada duas semanas, ou
- 6 mg/kg a cada quatro semanas

A dose de manutenção deve ser escolhida com base no regime de dosagem preferido do médico e do paciente/cuidador de modo a colaborar com a aderência do tratamento.

**Modo de administração**
**Hemcibra®** destina-se exclusivamente a uso subcutâneo.
**Hemcibra®** 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®** 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®** 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®**, outros medicamentos para administração subcutânea devem, preferivelmente, ser injetados em regiões anatômicas diferentes das utilizadas para a aplicação de **Hemcibra®**.

**Administração pelo paciente e/ou cuidador**

**Hemcibra®** 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®** ou seu cuidador pode aplicar **Hemcibra®**, desde que seu médico considere adequado.
O médico e o cuidador devem determinar se uma criança consegue fazer a autoaplicação de **Hemcibra®** adequadamente. No entanto, a autoaplicação não é recomendada para crianças menores de 7 anos de idade.

**Duração do tratamento**
**Hemcibra®** destina-se ao tratamento profilático de longa duração.

**Ajustes de dose durante tratamento**
Não são recomendados ajustes da dose de **Hemcibra®**.

**Doses atrasadas ou perdidas**
Se um paciente deixar de receber uma injeção subcutânea programada de **Hemcibra®**, 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.

U**so 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 dois estudos clínicos randomizados em pacientes adultos e adolescentes (HAVEN 1 e HAVEN 3), um estudo clínico de braço único em pacientes adultos e adolescentes (HAVEN 4), um estudo pediátrico de braço único (HAVEN 2), e um estudo com pacientes de todas as idades (HAVEN 6), nos quais um total de 444 pacientes com hemofilia A receberam pelo menos uma dose de **Hemcibra®** como profilaxia de rotina. Trezentos e sete pacientes (69.1%) eram adultos (destes os quais dois eram mulheres) (≥ 18 anos de idade), 61 (13.7 %) eram adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade), 71 (16 %) eram crianças (≥ 2 a < 12 anos de idade) e 5 (1.1%) eram lactentes (1 mês a ≤ 2 anos). A duração mediana de exposição entre os estudos foi de 32 semanas (intervalo: 0,1 a 224,4 semanas).

As reações adversas notificadas com mais frequência observadas em ≥ 10% dos pacientes tratados com pelo menos uma dose de **Hemcibra®** foram reações no local de injeção, cefaleia e artralgia.

No total, 4 pacientes (1%) que participavam de estudos clínicos fase III de profilaxia com **Hemcibra®** foram retirados do tratamento por causa das RAMs, que foram microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial, cefaleia e reação no local da injeção.

Um paciente foi retirado do estudo depois de desenvolver anticorpo anti-emicizumabe neutralizante associado à perda de eficácia (vide item 3. Características Farmacológicas).

As reações adversas ao medicamento provenientes dos estudos clínicos em pacientes que receberam **Hemcibra®** são listadas pelo Grupo Sistêmico MedDRA (Tabela 16). As categorias de frequência correspondentes para cada RAM são baseadas na seguinte convenção: muito comuns (≥ 1/10), comuns (≥ 1/10 a < 1/100) e incomuns (≥ 1/1.00 a < 1/1000).

**Tabela 16 – Resumo de reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos agrupados com Hemcibra®**

| **Grupo sistêmico** RAM (MedDRA) | **Número de pacientes (n = 444)** | **Porcentagem de pacientes** | **Frequência** |
|---|---|---|---|
| **Distúrbios gerais e condições no local de administração** | | | |
| Reações no local da injeção | 86 | 19.4% | Muito comum |
| Febre | 23 | 5.2% | Comum |
| **Distúrbios do sistema nervoso** | | | |
| Cefaleia | 62 | 14% | Muito comum |
| **Distúrbios gastrintestinais** | | | |
| Diarreia | 21 | 4.7% | Comum |
| **Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo** | | | |
| Artralgia | 63 | 14.2% | Muito comum |
| Mialgia | 13 | 2.94% | Comum |
| **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático** | | | |
| Microangiopatia trombótica | 3 | <1% | Incomum |
| **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 agrupados com **Hemcibra®** foi microangiopatia trombótica (MAT) e eventos trombóticos, que incluíram trombose do seio cavernoso (TSC) e tromboflebite superficial concomitante com necrose cutânea (vide item 5. Advertências e precauções).

**Microangiopatia trombótica**

Nos estudos clínicos agrupados de fase III, eventos de microangiopatia trombótica foram reportados em <1% dos pacientes (3/444) e em 9,7% dos pacientes (3/31) que receberam pelo menos uma dose de CCPa. Relatou-se que cada paciente havia recebido doses cumulativas superiores a 100 U/kg/24 horas de CCPa, por 24 horas ou mais, enquanto fazia uso da profilaxia com **Hemcibra®** antes do desenvolvimento de eventos MAT. Os pacientes 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®** depois da resolução da MAT sem recidiva (vide item 5. Advertências e precauções).

**Eventos trombóticos**

Nos estudos clínicos agrupados de fase III, foram relatados eventos trombóticos sérios em <1% dos pacientes (2/373) e em 6,5% dos pacientes (2/444) que receberam pelo menos uma dose de CCPa. Relatou-se que cada paciente havia recebido doses cumulativas superiores a 100 U/kg/24 horas de CCPa enquanto fazia uso da profilaxia com **Hemcibra®** 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®** depois da resolução do evento trombótico sem recidiva (vide item 5. Advertências e precauções).

**Imunogenicidade**
Vide item 5. Advertências e precauções.

**Caracterização do Tratamento com CCPa (nos estudos clínicos agrupados de fase III)**
Houve 82 casos de tratamento com CCPa, dos quais 8 (10%) consistiam em uma quantidade cumulativa média de mais de 100 U/kg/24 horas de CCPa durante pelo menos 24 horas; dois dos 8 casos estavam associados a eventos trombóticos e três dos 8 casos estavam associados a MAT (vide Tabela 17). Nenhum evento trombótico ou de MAT estava associado aos casos restantes de tratamento com CCPa De todos os casos de tratamento com CCPa 68% consistiam em uma infusão única de ≤ 100 U/kg.

**Tabela 17 - Caracterização do Tratamento com CCPa nos Estudos Clínicos agrupados de Fase III**

| Duração do tratamento com CCPa | Quantidade cumulativa média de aPCC por mais de 24 horas (U/kg/24 horas) | | |
|---|---|---|---|
| | < 50 | 50 – 100 | > 100 |
| Menos de 24 horas | 9 | 47 | 13 |
| 24 a 48 horas | 0 | 3 | 1[a] |
| Mais de 48 horas | 1 | 1 | 7[a, b, b, b] |

***** Um caso de tratamento com CCPa é definido como todas as doses de CCPa recebidas pelo paciente, por qualquer motivo, até haver um período de 36 horas sem tratamento. Isso inclui todos os casos de tratamento com CCPa exceto aqueles ocorridos nos primeiros 7 dias e aqueles que ocorreram 30 dias após a descontinuação do **Hemcibra®**.
a Evento trombótico
b Microangiopatia trombótica

**Reações no local da injeção**
Reações no local da injeção (RLIs) foram reportadas muito comumente (19.4%) em estudos clínicos. Todas as RLIs observadas em estudos clínicos **Hemcibra®** foram reportadas como não graves e geralmente de intensidade leve a moderada e 94.9% das RLIs foi resolvida sem tratamento. Os sintomas comumente descritos de RLIs foram eritema no local da injeção (10.6%), dor no local da injeção (4.1%), prurido no local da injeção (2.9%) e inchaço no local da injeção (2.7%).

**Pacientes com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores do fator VIII (FVIII)**
O perfil de segurança de **Hemcibra®** em pacientes com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores do fator VIII (HAVEN 6), apresentou-se consistente com o perfil de segurança identificado nos estudos clínicos HAVEN conduzidos anteriormente, primariamente em pacientes com hemofilia A severa com ou sem inibidores do fator VIII. Não foram reportadas novas reações adversas.

**Pós-Comercialização**
As seguintes reações adversas foram identificadas no acompanhamento pós-comercialização de **Hemcibra®**. As reações adversas do medicamento provenientes do acompanhamento pós-comercialização em pacientes que receberam **Hemcibra®** são listadas pelo Grupo Sistêmico MedDRA (Tabela 18).

**Tabela 18 - Caracterização do Tratamento com CCPa nos Estudos Clínicos agrupados de Fase III**

| **Grupo sistêmico** | **Frequência** |
|---|---|
| RAM (MedDRA) | |
| **Distúrbios do sistema imunológico** | |
| Hipersensibilidade[b] | Incomum |
| **Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo** | |
| Angioedema[a] | Incomum |
| Urticária[b] | Comum |
| *Rash*[b] | Comum |
| [a] Frequência estimada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a população de | |

| |
|---|
| segurança do estudo clínico.<br>[b] Frequência derivada de dados do estudo clínico. |

**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 adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

A experiência com superdosagem de **Hemcibra®** 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.**

Registro – 1.0100.0667

Produzido por: Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão ou Samsung Biologics Co. Ltd., Incheon, Coreia do Sul.

Importado e registrado por:
**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**
**www.roche.com.br**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

CDS 13.0D_Prof

## Histórico de Alteração para Bula

| Dados da Submissão Eletrônica | | | Dados da Petição / Notificação que Altera a Bula | | | | Dados das Alterações de Bula | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do Expediente** | **Nº Expediente** | **Assunto** | **Data do Expediente** | **Nº Expediente** | **Assunto** | **Data de Aprovação** | **Itens da Bula** | **Versões (VP / VPS)** | **Apresentações Relacionadas** |
| 10/12/2018 | 1162012/18-9 | PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |
| 02/04/2019 | 0296475/19-9 | PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 31/08/2018 | 0859896/18-7 | PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País | 06/03/2019 | **Bula Profissional:**<br>- Indicações<br>- Resultados de Eficácia<br>- Características Farmacológicas<br>- Interações medicamentosas<br>- Posologia e Modo de Usar<br>- Reações Adversas<br><br>**Bula Paciente:**<br>- Para que este medicamento é indicado?<br>- O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>- Como devo usar este medicamento?<br>- Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |
| 24/07/2019 | 0798990/19-3 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 1 – 31/08/2018<br><br>2 – 14/01/2019 | 1 – 0892723/18-5<br><br>2 – 0036533/19-5 | 1 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia<br><br>2 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos | 24/06/2019 | **Bula Profissional:**<br>- Resultados de Eficácia<br>- Características Farmacológicas<br>- Advertências e Precauções<br>- Posologia e Modo de Usar<br>- Reações Adversas<br><br>**Bula Paciente:**<br>- Como devo usar este medicamento? | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 28/08/2019 | 2064310/19-1 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/04/2019 | 1 - 0389132/19-1<br><br>2 - 0389094/19-5 | 1 - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel<br><br>2 - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária<br><br>Ofício nº 1982309196 - GPBIO | 29/07/2019 | **Bula Profissional:**<br>- Posologia e Modo de usar<br>- Dizeres Legais<br><br>**Bula paciente:**<br>- Como devo usar este medicamento?<br>- Dizeres Legais | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |
| 22/01/2021 | 0289879/21-9 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/12/2020 | 4549583/20-1 | PRODUTO BIOLÓGICO – Redução do prazo de validade do produto terminado | 23/12/2020 | **Bula Profissional:**<br>- Cuidados de Conservação do Medicamento | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |
| 08/10/2021 | 3977891/21-9 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 08/10/2021 | 3977891/21-9 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 08/10/2021 | **Bula Profissional:**<br>**-** Resultados de eficácia<br>- Características farmacológicas<br>- Posologia e Modo de Usar<br>- Reação Adversas<br><br>**Bula Paciente:**<br>- O que devo saber antes de usar esse medicamento?<br>- Como devo usar esse medicamento?<br>- Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 31/05/2022 | 4231299/22-6 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 1 – 29/10/2020<br><br>2 – 31/05/2022 | 1 – 3846116/20-1<br><br>2 – 4231299/22-6 | 1 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos<br><br>2 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 1 – 10/05/2022<br><br>2 – 31/05/2022 | **Bula Profissional:**<br>- Resultados de Eficácia<br>- Características Farmacológicas<br>- Posologia e Modo de Usar<br>- Dizeres Legais<br><br>**Bula Paciente:**<br>- Como devo usar este medicamento?<br>- Dizeres Legais | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |
| 24/07/2024 | 0764908/23-5 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 24/01/2022 | 0308727/22-1 | 11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança | 03/07/2023 | **Bula Profissional:**<br>- Características Farmacológicas<br>- Advertências e Precauções<br>- Reações Adversas<br><br>**Bula Paciente:**<br>- O que devo saber antes de usar este medicamento? | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |
| 05/12/2024 | 1664565/24-8 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | Não aplicável | 1664565/24-8 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | Não aplicável | **Bula Profissional:**<br>- Reações Adversas<br><br>**Bula Paciente:**<br>8. Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |
| 04/06/2025 | 0757239/25-1 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 04/06/2025 | 0757239/25-1 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 04/06/2025 | **Bula Profissional:**<br>- Advertências e Precauções<br>- Dizeres legais<br><br>**Bula Paciente:**<br>- O que devo saber | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | antes de usar este medicamento?<br>- Dizeres legais | | |
| 22/05/2026 | 0503175/26-9 | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 07/04/2025 | 1 - 0474954/25-5<br>2 - 0474999/25-5 | 1 - 11922 – PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado – Maior<br><br>2 - 11922 – PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior | 08/12/2025 | **Bula Profissional:**<br>- Composição<br><br>**Bula Paciente:**<br>- Composição | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |
| Não disponível | Não disponível | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | Não aplicável | Não disponível | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | Não aplicável | **Bula Profissional:**<br>8. Posologia e Modo de usar<br><br>**Bula Paciente:**<br>6. Como devo usar este medicamento? | VP / VPS | 30 mg/mL<br>150 mg/mL |

* VP = Bulas para o Paciente; VPS = Bulas para o Profissional de Saúde.