

Public Assessment Report
HEMOFE

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: HEMOFE
Bentuk sediaan	: Serbuk Injeksi Liofilisasi + Pelarut
Zat aktif	: Tiap vial mengandung: - Omfiloctocog alfa 250 IU, atau - Omfiloctocog alfa 1000 IU
Kemasan	: Dus, 1 vial serbuk @ 250 IU + 1 ampul pelarut @ 10 mL + 1 spuit steril dan jarum suntik sekali pakai + 1 jarum filter sekali pakai + 1 jarum iv sekali pakai, Dus, 1 vial serbuk @ 1000 IU + 1 ampul pelarut @ 10 mL + 1 spuit steril dan jarum suntik sekali pakai + 1 jarum filter sekali pakai + 1 jarum iv sekali pakai
Pendaftar	: PT Etana Biotechnologies Indonesia
Produsen	: Sinocelltech, Ltd, Beijing, China
Kategori Registrasi	: Registrasi Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>Hemofo is indicated for use in adults and children with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) for on-demand treatment and prophylaxis of bleeding episodes.</i> <i>Since there is no data available, Hemofo is not indicated for prophylaxis of bleeding in perioperative setting.</i> <i>Hemofo is not indicated for the treatment of von Willebrand disease (vWD).</i>
Posologi yang diajukan	: <i>Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of hemophilia.</i>

Previously untreated patients
The safety and efficacy of HEMOFE in previously untreated patients have not yet been established.

Treatment monitoring
During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII activity is advised to guide adjustments of the dosing regimen of HEMOFE, if needed. Due to different half-lives and incremental recoveries, individual patients may vary in their responses to factor VIII.
Doses based on bodyweight may require adjustments in underweight or overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the factor VIII substitution therapy by measurement of plasma factor VIII activity is indispensable.
When using an in vitro activated partial thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining factor VIII activity in patients' blood samples, plasma factor VIII activity results can be significantly affected by the type of aPTT reagent and the reference standard used. Also, there can be significant discrepancies between assay results obtained by aPTT-based one stage clotting assay and the chromogenic assay according to European Pharmacopoeia. This is important particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.
The clinical effect of factor VIII is the most important element in evaluating the effectiveness of treatment. It may be necessary to adjust the individual dosing at the patient level in order to attain satisfactory clinical results. If the calculated dose fails to attain the expected factor VIII activity or if bleeding is not controlled after administration of the calculated dose, the presence of a circulating factor VIII-inhibitor in the patient should be suspected (see section 4.4).

Posology
The dose and duration of the replacement therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, the location and extent of the bleeding, as well as the patient's clinical condition. The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO concentrate standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is

expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or preferably in International Units (relative to an International Standard for factor VIII in plasma). Plasma factor VIII activity can be monitored using either a chromogenic substrate assay or a one stage clotting assay. One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in 1 mL of normal human plasma.

On demand treatment

The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 2 IU/dL. The required dose is determined using the following formula:

Required units = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) (IU/dL) x 0.5 (IU/kg per IU/dL).

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

In the case of the following hemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dL) in the corresponding period. Table 1 below can be used to guide dosing in bleeding episodes:

Table 1 Guide for dosing in bleeding episodes

<i>Degree of hemorrhage</i>	<i>FVIII level required (%)</i>	<i>Frequency of doses / Duration</i>
<i>Early hemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding</i>	<i>20-40</i>	<i>Repeat every 12-24 hours. A bleeding episode as indicated healing is achieved.</i>
<i>More extensive hemarthrosis, muscle bleeding or hematoma</i>	<i>30-60</i>	<i>Repeat injection every 12-24 more until pain and acute disc</i>
<i>Life threatening hemorrhages</i>	<i>60-100</i>	<i>Repeat injection every 8-24 resolved.</i>

Prophylaxis

All treatment decisions for identifying appropriate prophylactic treatment regimens should be guided by clinical judgment of the investigators based on individual patient characteristics and treatment response.

For long-term prophylaxis patients with severe hemophilia A, the usual recommended dose is 25-50 IU/kg every other day or 3 times a week (2-3 days between doses). Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved factor VIII activity and individual bleeding tendency. In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

Older people

There is no experience in patients > 65 years.

Pediatric population

Pediatric patients (<6 years) have higher clearance and may require higher dosage and/or frequency.

Method of administration

Intravenous use.

HEMOFE should be administered by intravenous injection after reconstitution of the powder with 4 mL supplied solvent (sterilized water for injection). The rate of administration should be determined by the patient's comfort level up to a maximum of 5 mL/min depending on the total volume.

PENGANTAR

Hemofe merupakan produk dengan kandungan zat aktif Omfiloctocog alfa yaitu *suatu human coagulation factor VIII* yang dibuat dengan teknologi rekombinan DNA dengan penghilangan *B-domain* dari faktor VIII natural. Faktor VIII merupakan salah satu faktor yang berperan dalam pembekuan darah, yang digunakan untuk pengobatan *hemophilia A* pada anak dan dewasa.

Diperkirakan ada sekitar 28.000 pasien hemofilia di Indonesia. Ini berdasarkan estimasi populasi (~270–281 juta jiwa) dan angka insiden global 1 dari 5.000–10.000 kelahiran laki-laki, serta proporsi hemofilia A (80–90 %) dari seluruh kasus hemofilia. Hanya sekitar 11 % pasien yang telah teridentifikasi hingga 2024, atau sekitar 3.658 orang; tersebar di seluruh tipe hemofilia.

Sediaan faktor VIII yang terdaftar di Indonesia terdiri atas 2 jenis:

1. Faktor VIII yang berasal dari plasma darah seperti:

- Haemoctin (250, 500 dan 1000 IU) – Biotest Pharma GmbH, Germany, pendaftar PT. Kimia Farma.
- Beriate (250 dan 500 IU) - CSL BEHRING GmbH – Germany, pendaftar PT. Dexa Medica.
- Octanate (250, 500 dan 1000 IU) – Octapharma, Austria, pendaftar PT. Harsen
- Koate-DVI (250 dan 500 IU) - Grifols Therapeutics Inc, Amerika Serikat, pendaftar PT. Dipa Pharmalab.
- Immunate S/D (Human Coagulation Factor VIII/Human Von Willebrand Factor 250/190 IU dan 500/375 IU) - Baxter AG, Austria, Pendaftar PT. Takeda Indonesia.
- Green VIII (250 dan 500 IU) – green Cross Corporation - Republic of Korea, Pendaftar PT. Pratapa Nirmala

2. Factor VIII yang dibuat dengan teknologi rekombinan, seperti:

- Kogenate FS (Octocog alfa 250 dan 500 IU) - Bayer Healthcare LLC – USA, pendaftar PT. Bayer Indonesia.
- NovoEight (Turoctocog alfa 250, 500, dan 1000 IU) – Novo Nordisk A/S, Denmark, pendaftar PT. Beta Pharmacon.
- Xyntha serbuk injeksi liofilisasi (Moroctocog Alfa 250, 500, dan 1000 IU – Wyeth Farma, S.A., Spain, Pendaftar PT. Pfizer.

ASPEK MUTU

Hemofe terdaftar dengan bentuk sediaan serbuk injeksi liofilisasi dengan pelarut. Hemofe terdiri dari kekuatan zat aktif yaitu 250 IU dan 1000 IU. Zat tambahan yang digunakan adalah Histidine, Sodium Chloride, Calcium Chloride Dihydrate, Sucrose, Arginine Hydrochloride, Polysorbate 80, Hydrochloric Acid dan Water for Injection. Hemofe dikemas dalam vial dengan 2 besar kemasan yaitu Dus, 1 vial serbuk @ 250 IU + 1 ampul pelarut @ 10 mL + 1 spuit steril dan jarum suntik sekali pakai + 1 jarum filter sekali pakai + 1 jarum iv sekali pakai serta Dus, 1 vial serbuk @ 1000 IU + 1 ampul pelarut @ 10 mL + 1 spuit steril dan jarum suntik sekali pakai + 1 jarum filter sekali pakai + 1 jarum iv sekali pakai. Produk ini harus disimpan pada suhu 2 – 8°C.

Zat aktif

Hemofe adalah produk biologi baru yang berisi zat aktif Omfiloctocog alfa 250 IU dan 1000 IU yang diproduksi oleh Sinocelltech, Ltd, Beijing, China. Dokumen terkait proses produksi yang diserahkan telah komprehensif dan terperinci. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Obat Jadi

Hemofe diproduksi oleh Sinocelltech, Ltd, Beijing, China dan dikemas sekunder oleh Etana Biotechnologies Indonesia. Proses produksi secara umum terdiri atas *thawing of drug substance; filling and partial stoppering; freeze drying; capping; visual inspection* dan *packaging*. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi, fill finish dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan karakteristik produk serta mengacu pada ICH Q6B; Chinese Pharmacopoeia 2020, Volume III; spesifikasi obat sejenis yang dipasarkan yaitu Xyntha serta hasil studi rilis dan stabilitas multi-bets. Data stabilitas produk jadi Hemofe mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu Hemofe yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*.

**ASPEK KHASIAT KEAMANAN
STUDI NON KLINIK**

Studi farmakodinamik primer in vivo dilakukan menggunakan hewan coba HA mice (FVIII gene *knockout hemophilia mice*) untuk mengevaluasi efek omfiloctocog alfa terhadap jumlah perdarahan dan waktu perdarahan dibandingkan Xyntha. Dibandingkan dalam dosis yang sama, tidak ada perbedaan bermakna ($P>0.05$) antara kedua kelompok. Aktivitas farmakodinamik juga terlihat dose related dengan kadar FVIII plasma. Kadar FVIII plasma sedikit lebih rendah pada kelompok mencit normal pada 40 menit setelah pemberian 200 IU·kg⁻¹ omfiloctocog alfa atau Xyntha. Hasil uji aktivitas hemostatik in vivo pada HA mice menunjukkan bahwa setelah pemberian 100 IU·kg⁻¹ dan 200 IU·kg⁻¹ omfiloctocog alfa dan Xyntha, jumlah perdarahan dan waktu perdarahan kembali ke kadar normal mencit normal.

Uji keamanan farmakologi dilakukan dengan studi toksisitas dosis berulang selama 4 minggu, yang menunjukkan hasil bahwa tidak ada perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol pada parameter suhu tubuh, tekanan darah, EKG. Pada kelompok yang sama, tidak ada perbedaan bermakna pada parameter suhu tubuh dan tekanan darah sebelum dan setelah pemberian obat. Studi keamanan farmakologi pada cynomolgus monkey menunjukkan bahwa tidak ada efek samping pada sistem saraf pusat, sistem kardiovaskular dan sistem respirasi setelah pemberian dosis berulang omfiloctocog alfa (0, 50, 250, 1250 IU/kg) selama 4 minggu melalui injeksi iv.

Pengujian toksisitas tidak dilakukan pada dosis tunggal dengan alasan bahwa uji toksisitas dosis berulang lebih dapat diandalkan dan mirip dengan rejimen pemberian dosis klinis, dilakukan Uji toksisitas dosis berulang menggunakan cynomolgus monkeys dengan memberikan omfiloctocog alfa iv 50, 250, 1250 IU·kg⁻¹ selama 4 minggu. Hasil uji menunjukkan beberapa derajat hemorrhage pada beberapa jaringan dan organ, bleeding dan edema pada sendi dan otot tungkai belakang, peradangan sekunder, dan hiperplasia jaringan fibrosa. Dilaporkan terjadi pembentukan anti-SCT800 antibody, yang memiliki aktivitas netralisasi terhadap omfiloctocog alfa. Setelah pemberian berulang, jaringan perivaskular lokal yang disuntik menunjukkan adanya luka iritatif (nekrosis, infiltrasi sel inflamasi, perdarahan, dan hiperplasia jaringan fibrosa) yang mungkin berhubungan dengan pemberian dan produksi antibodi penetral. Tidak ada efek samping yang diamati kecuali yang berkaitan dengan imunogenisitas omfiloctocog alfa pada dosis berapa pun. Temuan ini konsisten dengan sediaan Xyntha® dalam hal karakteristik respon biologis.

STUDI KLINIK

Studi pengembangan klinik Omfiloctocog alfa terdiri atas 6 studi klinik, dimana 4 studi selesai, 1 studi masih berlanjut (studi fase IV) dan 1 studi lainnya belum dimulai (studi pada pasien naïve usia <6 tahun).

Studi 1 (SCT800 HA1), *A Randomized, Open-label, Cross-over Design Phase I Clinical Trial to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Recombinant Human Coagulation Factor VIII (SCT800) and Xyntha® in Patients with Haemophilia A*, Studi dilakukan di 2 site di China bertujuan untuk membandingkan farmakokinetik dan keamanan omfiloctocog alfa (SCT800) dan Xyntha (moroctocog alfa, Wyeth Farma S.A, Spain). Hasil study menunjukkan Parameter farmakokinetik omfiloctocog alfa umumnya similar dengan Xyntha kecuali AUC pada omfiloctocog alfa lebih rendah dari Xyntha® dan clearance (CL) pada omfiloctocog alfa lebih tinggi dari Xyntha®, dan Omfiloctocog alfa aman dan ditoleransi baik.

Studi 2 (SCT800HA3), *A Multi-center, Open-label, Uncontrolled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII (SCT800) as On-demand Treatment in Haemophilia A Patients Who had Previously Received Factor VIII Treatment*, Studi dilakukan di 8 site di China bertujuan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan omfiloctocog alfa sebagai terapi ondemand pada episode perdarahan pasien Haemophilia A. Hasil study menunjukkan Omfiloctocog alfa SCT800 menunjukkan in vivo recovery yang baik dan dapat dicapai dengan cepat (15 menit) dan efek terapinya dapat dipertahankan dan Efikasi sebagai terapi on-demand terhadap perdarahan dapat dicapai dengan pemberian 1-2 infus, serta Omfiloctocog alfa relatif aman dan dapat ditoleransi selama studi tidak terjadi pembentukan inhibitor FVIII.

Studi 3 (SCT800-A302), *A Multi-center, Open-label, Single-arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Human Coagulation Factor VIII (SCT800) for the Prophylactic Treatment and Pharmacokinetics in Haemophilia A Patients (≥ 12 Years) Who had Previously Received Factor VIII Treatment.* Studi dilakukan di 12 site di China, bertujuan utama untuk mengevaluasi efikasi omfiloctocog alfa sebagai terapi profilaksis pada pasien Haemophilia A derajat berat (≥ 12 tahun) yang sebelumnya telah menerima terapi factor VIII. Tujuan lainnya adalah untuk mengevaluasi keamanan omfiloctocog alfa dan parameter farmakokinetik.

Studi 4 (SCT800-A303), *A Multi-center, Open-label, Uncontrolled Phase III Clinical Study Evaluating the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics in the Prophylactic Treatment of Recombinant Human Coagulation Factor VIII (SCT800) in Factor VIII Treated Children (< 12 Years) with Severe Haemophilia A.* Studi dilakukan di 14 site di China, bertujuan utama untuk mengevaluasi efikasi terapi profilaksis omfiloctocog alfa pada anak (< 12 tahun) dengan haemophilia A derajat berat. Tujuan lainnya adalah untuk mengevaluasi keamanan terapi profilaksis omfiloctocog alfa, mengevaluasi efikasi dan keamanan terapi episode perdarahan omfiloctocog alfa, mengevaluasi efikasi dan keamanan terapi perioperatif omfiloctocog alfa, mengevaluasi parameter farmakokinetik.

Hasil evaluasi

1. Pada registrasi produk biologi baru omfiloctocog alfa serbuk injeksi liofilisasi (Hemofi), diserahkan data nonklinik, 4 studi klinik dan dokumen Risk Management Plan (RMP). Studi klinik terdiri dari 1 studi klinik fase I (SCT800 HA1) dan 3 studi klinik fase III (SCT800 HA3, SCT800-A302, SCT800-A303).
2. Hasil studi non klinik menunjukkan efek farmakodinamik omfiloctocog alfa sebanding dengan moroctocog alfa dalam memperbaiki koagulopati hemofilia A pada model hewan coba mencit.
3. Profil farmakokinetik
 - a. Hasil studi farmakokinetik (SCT800 HA1) pada pasien hemofilia A (previously treated) ≥ 12 tahun dan ≤ 65 tahun ($n=20$) menunjukkan profil farmakokinetik omfiloctocog alfa umumnya similar dengan moroctocog alfa kecuali AUC pada omfiloctocog alfa lebih rendah dan moroctocog alfa dan clearance (CL) pada omfiloctocog alfa lebih tinggi dari moroctocog alfa.
 - b. Hasil studi klinik fase III yang melibatkan 70 pasien hemofilia A (previously treated) ≥ 12 tahun (35 pasien usia < 6 tahun dan 35 pasien usia 6–12 tahun (SCT800-A303), menunjukkan bahwa setelah pemberian dosis tunggal omfiloctocog alfa, profil farmakokinetik menunjukkan sedikit perbedaan antara kelompok usia < 6 tahun dan 6–12 tahun, yaitu pada AUC(0-inf) (7.522 vs 10.61 h*IU/mL), rerata $t_{1/2}$ (6.7 vs 10.2 jam), nilai MRT(0-inf) (9.37 jam vs 14.09 jam), dan rerata CL (7.781 vs 5.682 mL/h/kg). Sedangkan median Tmax, rerata Cmax, Vss dan Incremental in-vivo recovery (IVRs) terlihat sebanding antara kedua kelompok.
4. Efikasi dan keamanan omfiloctocog alfa pada pasien hemofilia A usia ≥ 12 tahun (previously treated)
 - a. Efikasi omfiloctocog alfa dalam pengobatan episode perdarahan (terapi on-demand) dapat ditunjukkan berdasarkan hasil studi SCT800HA3 dan SCT800-A302:
 - i. Omfiloctocog alfa menunjukkan in vivo recovery yang baik dan dapat dipakai dengan cepat (15 menit), yaitu sebesar 104,6% pada 15 menit dan 73,74% pada 60 menit setelah injeksi pertama.
 - ii. Pada 8 jam setelah injeksi pertama omfiloctocog alfa untuk mengatasi perdarahan, omfiloctocog alfa menunjukkan efek haemostasis yang baik (excellent dan good) pada 88% subjek (studi SCT800HA3) dan 92,5% subjek (studi SCT800-A302).
 - iii. Pada $>90\%$ subjek, perdarahan dapat diatasi dengan pemberian 1–2 infus.
 - b. Efikasi omfiloctocog alfa dalam pencegahan rutin episode perdarahan dapat ditunjukkan berdasarkan hasil studi SCT800-A302:
 - i. Rerata Annualized Bleeding Rate (ABR) keseluruhan adalah 2.82; rerata ABR untuk perdarahan spontan adalah 1.24 dan untuk perdarahan trauma adalah 1.27.
 - ii. Rerata Annualized Joint Bleeding Rate (AJBR) keseluruhan adalah 2.07; rerata ABR untuk perdarahan spontan adalah 0.9 dan untuk perdarahan trauma adalah 1.00.
 - iii. Rerata Incremental In-vivo Recovery (IVR) FVIII (IU/dL)/(IU/kg) yang dihitung berdasarkan dosis aktual adalah 0.0220 pada baseline, 0.0229 pada minggu-12 dan 0.0208 pada minggu-24.
 - c. Berdasarkan hasil studi SCT800 HA1, SCT800HA3 dan SCT800-A302, dengan total 153 subjek usia ≥ 12 tahun, omfiloctocog alfa relatif aman dan dapat ditoleransi. Tidak ada laporan terjadinya pembentukan inhibitor faktor VIII pada ketiga studi tersebut. Efek samping dilaporkan berupa aspartate aminotransferase increased (1 subjek), ventricular extrasystoles (1 subjek), diare (2 subjek); somnolence dan peningkatan tekanan darah (masing-masing 1

- subjek). AEs umumnya derajat ringan dan pulih.
- d. Belum ada data yang menunjukkan efikasi dan keamanan Hemofe sebagai terapi perioperatif pada pasien hemofilia.
5. Efikasi dan keamanan omfilotocog alfa pada pasien hemofilia A (*previously treated*) usia < 12 tahun didukung oleh 1 studi klinik fase III (studi SCT800-A303, n=35 subjek usia < 6 tahun dan 35 subjek usia 6-12 tahun), dengan hasil:
- Omfilotocog alfa menunjukkan efikasi sebagai pencegahan rutin episode perdarahan:
 - Rerata Annualized Bleeding Rate (ABR), yaitu 4,02 pada usia <6 tahun dan 4,03 pada usia 6-12 tahun.
 - Rerata Annualized Joint Bleeding Rate (AJBR), yaitu 1,55 pada usia <6 tahun dan 3,15 pada usia 6-12 tahun.
 - Rerata Incremental In-vivo Recovery (IVR) adalah 0,019 pada baseline, 0,021 pada 12 minggu dan 0,02 pada 24 minggu; dan sebanding antar kelompok usia <6 tahun dan 6-12 tahun.
 - Omfilotocog alfa menunjukkan efikasi pada pengobatan episode perdarahan (terapi *on-demand*) berdasarkan parameter efikasi hemostatik yang dinilai “excellent” (64 episode, 50,4%), “good” (52 episode, 40,9%), “moderate” (10 episode, 7,9%). Treatment success rate (excellent dan good) adalah 92,1% (95,2% pada kelompok <6 tahun dan 89,1% pada kelompok 6-12 tahun).
- Penggunaan omfilotocog pada anak <12 tahun relatif aman dan dapat ditoleransi. *Treatment Emergent Adverse Events* of special interest (AESI) dilaporkan terjadi pada 5 (7,2%) subjek; seluruhnya usia <6 tahun, yaitu berupa faktor VIII inhibition [1 (1,4%) subjek], epistaksis, contact rash, dan urticaria [3 (4,3%) subjek], dan hypersensitivity [1 (1,4%) subjek]. Tidak ada subjek yang memerlukan penurunan dosis karena AE.
 - Tidak ada data yang menunjukkan efikasi dan keamanan Hemofe sebagai terapi perioperatif.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Hemofe merupakan human coagulation factor VIII yang dibuat dengan teknologi rekombinan DNA dengan penghilangan B-domain dari faktor VIII natural.

Hemofe terdaftar dengan bentuk sediaan Serbuk Injeksi Liofilisasi + Pelarut. Zat tambahan yang digunakan adalah Histidine, Sodium Chloride, Calcium Chloride Dihydrate, Sucrose, Arginine Hydrochloride, Polysorbate 80, Hydrochloric Acid dan Water for Injection. Hemofe dikemas dalam Vial dengan 2 besar kemasan, yaitu Dus, 1 vial serbuk @ 250 IU + 1 ampul pelarut @ 10 mL + 1 spuit steril dan jarum suntik sekali pakai + 1 jarum filter sekali pakai + 1 jarum iv sekali pakai serta Dus, 1 vial serbuk @ 1000 IU + 1 ampul pelarut @ 10 mL + 1 spuit steril dan jarum suntik sekali pakai + 1 jarum filter sekali pakai + 1 jarum iv sekali pakai. Produk ini harus disimpan pada suhu 2 – 8°C.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Hemofe telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Hemofe memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- Aspek yang menguntungkan:
Efikasi dan keamanan omfilotocog alfa pada pasien hemofilia A usia 6-12 Tahun dan usia $\geq$ 12 tahun (*previously treated*) relatif aman dan dapat ditoleransi
- Aspek yang tidak menguntungkan :
Efek samping dilaporkan berupa aspartate aminotransferase increased, ventricular extrasystoles, diare; somnolence dan peningkatan tekanan darah dan AEs umumnya derajat ringan dan pulih.
- Ketidakpastian dan keterbatasan :
Tidak ada data yang menunjukkan efikasi dan keamanan Hemofe sebagai terapi perioperatif pada pasien Hemofilia A yang menjalani pembedahan

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan produk ini menunjukkan kemanfaatan pada orang dewasa dan anak-anak dengan hemofilia A untuk pengobatan sesuai kebutuhan dan profilaksis episode pendarahan. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan Risiko keamanan penggunaan minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Hemofe dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

*Hemofe is indicated for use in adults and children with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) for on-demand treatment and prophylaxis of bleeding episodes. Since there is no data available, Hemofe is not indicated for prophylaxis of bleeding in perioperative setting
Hemofe is not indicated for the treatment of von Willebrand disease (vWD).*

Posology

Drug Dosage

Hemofe shall be used under the guidance of a physician with experiences in hemophilia A treatment. Dosage and duration of treatment depend on the severity of coagulation factor VIII deficiency, the location and extent of bleeding, and the patient’s clinical condition. Titrate the administered doses to the patient’s clinical response.

Dose Calculation

Each vial of Hemofe contains the labelled amount of recombinant factor VIII in international unit (IU). One IU of factor VIII activity corresponds to the quantity of factor VIII in 1 mL of normal human plasma. The calculation of the required factor VIII dose is based on the empirical finding that 1 IU of factor VIII per kilogram of body weight raises the plasma factor VIII activity by about 2 IU/dL (i.e., 2%). The required dosage can be determined using the following formula: Dosage (IU) = Body weight (kg) × Desired factor VIII increase (IU/dL or % normal) × 0.5 [(IU/kg)/(IU/dL)]

Dosage Calculations for Control of Bleeding Episodes

A guide for dosing Hemofe for control of bleeding episodes is provided below. Dosing should aim at maintaining a plasma factor VIII activity level (in % of normal or IU/dL) of the appropriate stage below. During the course of treatment, appropriate examinations of factor VIII levels are advised to guide the doses to be administered and the frequencies of repeated injections.

Table 1 Recommended Medication Doses of Bleeding Control

Bleeding Type	Required Factor VIII Activity Level (%)	Frequency of Doses /Duration of Therapy
Mild Bleeding Episode (superficial muscle or soft tissue bleeding, early hemarthrosis, oral bleeding)	20-40	10-20 IU/kg Repeated dosing every 12-24 h as required until bleeding is controlled.
Moderate Bleeding Episode (muscle bleeding/hematomas, joint bleeding, mild surgery)	30-60	15-30 IU/kg Repeated dosing every 12-24 h, for 3-4 d or longer, until bleeding is controlled.
Severe to Life-threatening Bleeding (life-threatening bleedings [including intracranial, intra-abdominal or intrathoracic bleeding, gastrointestinal tract bleeding, retropharyngeal, retroperitoneal or iliopsoas bleeding], fracture, head trauma, major surgery)	60-100	30-50 IU/kg Repeated dosing every 8-24 h until bleeding is controlled or the danger is eliminated.

Routine prophylaxis

For prophylaxis against bleeding in children and adult patients with severe hemophilia A, the usual dose is 25-50 IU/kg every other day or 3 times a week (2-3 days between doses). Adjust the dosing regimen (dose or frequency) according to bleeding events.

Pediatric patients

Pediatric patients (<6 years) have higher clearance and may require higher dosage and/or frequency.

Method of administration.

Intravenous use.

HEMOFE should be administered by intravenous injection after reconstitution of the powder with 4 mL supplied solvent (sterilized water for injection). The rate of administration should be determined by the patient's comfort level up to a maximum of 5 mL/min depending on the total volume.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.