

Haemate[®] P
(fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand)

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável

500 UI FVIII / 1200 UI FvW

Haemate® P

fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand

APRESENTAÇÕES

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de fator VIII de coagulação e 1200 UI de fator de von Willebrand em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável contém:

fator VIII de coagulação.....	500 UI
fator de von Willebrand.....	1200 UI

Cada 1 mL da solução reconstituída contém:

fator VIII de coagulação.....	50 UI
fator de von Willebrand.....	120 UI

Excipientes: albumina humana, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio, hidróxido de sódio e ácido clorídrico (em pequenas quantidades, para ajuste de pH).

Diluyente: água para injetáveis.

A potência (UI) do fator VIII de coagulação (FVIII) é determinada usando o ensaio cromogênico da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de **Haemate® P** é de aproximadamente 2-6 UI de fator VIII de coagulação/mg de proteína.

A potência (UI) do fator von Willebrand (FvW) é medida usando um ensaio de ligação à glicoproteína IbM (FvW:GPIbM) e é expressa em UI de atividade do cofator de ristocetina do fator de von Willebrand (FvW:RCo). A atividade específica do fator de von Willebrand no **Haemate® P** é de aproximadamente 5-17 UI de FvW:RCo /mg de proteína.

Haemate® P é produzido a partir de plasma de doadores humanos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Haemate® P é indicado para:

Doença de von Willebrand (DvW)

Profilaxia e tratamento de hemorragias ou sangramento em cirurgias, quando o tratamento somente com desmopressina for ineficaz ou contraindicado.

Hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII de coagulação)

Profilaxia e tratamento de hemorragias (em pacientes com hemofilia A).

Haemate® P é indicado, também, para o tratamento de deficiência adquirida de fator VIII de coagulação e para o tratamento de pacientes com anticorpos contra o fator VIII de coagulação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Haemate® P é uma terapia de substituição que oferece controle hemostático eficaz em todos os tipos de doença de von Willebrand (DvW), incluindo o tipo 3 (a forma mais grave). A eficácia do produto é baseada na substituição adequada do fator de coagulação VIII e do fator de von Willebrand, levando à normalização da coagulação.

O fator de von Willebrand existe como multímeros de vários tamanhos, sendo que os clinicamente mais importantes são os multímeros de alto peso molecular (HMWM) que são essenciais para a hemostasia primária. **Haemate® P** é considerado altamente ativo, em parte devido ao seu alto teor de HMWM, muito semelhante ao do plasma humano normal.¹

A eficácia e a segurança clínicas de **Haemate® P** para o controle de sangramento de pacientes com DvW foram determinadas em uma avaliação retrospectiva de 437 eventos durante o tratamento de 97 pacientes (73 intervenções cirúrgicas, 344 eventos de hemorragia e 20 infusões profiláticas).² A eficácia geral foi classificada pelo médico que administrou o tratamento como excelente/boa em 97% (424/437) dos eventos de tratamento entre os tipos de pacientes com DvW, com uma classificação excelente/boa em 99% das cirurgias, 97% dos eventos de hemorragia e 100% dos usos profiláticos. Em um subgrupo de pacientes pediátricos, a eficácia foi classificada como excelente/boa em 100% dos eventos de sangramento em bebês (1 mês a <2 anos), em 95% dos eventos em crianças (2 a <12 anos) e em 94% dos eventos em adolescentes (12 a <16 anos). Em geral, as doses medianas de **Haemate® P** por infusão foram de 69,1, 55,3 e 41,6 UI/kg para o tratamento de eventos cirúrgicos e de sangramento e como profilaxia, respectivamente. As doses medianas para o tratamento de eventos de sangramento foram semelhantes entre os pacientes com tipo 1, 2B e 3 de DvW. **Haemate® P** foi bem tolerado; eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em apenas quatro pacientes e não foram considerados sérios.²

O uso clínico de **Haemate® P** também foi retrospectivamente avaliado em uma coorte de 100 pacientes com DvW hereditária ao longo de um período de 3 anos.³ Em 59 pacientes tratados para um total de 280 episódios hemorrágicos (com 1.003 infusões de **Haemate® P**), a resposta clínica foi reportada como excelente/boa para 95% dos pacientes. Da mesma forma, em 56 pacientes que foram submetidos a 73 procedimentos cirúrgicos (com 366 infusões de **Haemate® P**), a resposta clínica foi classificada como excelente/boa em 97% dos pacientes e em 97% dos procedimentos. Além disso, a eficácia clínica de **Haemate® P** foi classificada como excelente/boa em todos os 12 pacientes que receberam regimes profiláticos secundários de longo prazo para prevenir sangramento recorrente.³

O uso profilático perioperatório de **Haemate® P** foi avaliado em dois estudos clínicos multicêntricos, prospectivos em pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico clínico e laboratorial de DvW a serem submetidos a cirurgias eletivas.^{4,5} Em ambos os estudos, as doses perioperatórias de ataque e de

manutenção foram calculadas utilizando os valores de recuperação incremental derivados de cada sujeito, embora os níveis-alvo de atividade tenham diferido entre os protocolos. No estudo dos EUA, 35 pacientes foram submetidos a cirurgia e foram incluídos na análise.⁴ Foi alcançada hemostasia eficaz (classificada pelo médico como excelente/boa) em 91,4% (32/35) dos pacientes imediatamente após a cirurgia e em 94,3% (33/35) dos pacientes nos 14 dias após o período pós-operatório imediato.⁴ No estudo europeu (que incluiu apenas crianças >5 anos de idade), 27 pacientes foram submetidos a cirurgias. A eficácia hemostática foi classificada como excelente/boa em 96,3% dos pacientes no dia da cirurgia e em 100% dos pacientes no dia 1 pós-operatório e na avaliação final (dia 14).⁵ Uma análise agrupada destes estudos avaliou a eficácia hemostática geral (classificada como excelente/boa pelo médico). Devido a pequenas diferenças nos protocolos, a eficácia hemostática nos pacientes do estudo dos EUA foi avaliada 24 horas após a última infusão ou no dia 14, o que ocorresse primeiro; e nos pacientes do estudo europeu, a eficácia hemostática foi determinada como a pior classificação entre a cirurgia e o Dia 14. Entre os dois estudos, a eficácia hemostática geral foi alcançada em 95% dos pacientes.⁶ A eficácia não pareceu ser afetada pelas diferenças de dose entre os estudos e não houve diferenças aparentes na eficácia entre os tipos de cirurgia. Na análise agrupada, a taxa de eventos adversos possivelmente relacionados ao tratamento foi baixa; apenas um evento foi considerado sério (embolia pulmonar).⁶ Em geral, esses estudos confirmam a viabilidade da administração orientada de acordo com a farmacocinética de **Haemate® P** e demonstram sua eficácia na prevenção de sangramento perioperatório excessivo.⁶ Foram relatados resultados semelhantes em outros dois estudos prospectivos de pacientes submetidos a cirurgias. No primeiro estudo, a eficácia clínica foi avaliada em 36 pacientes necessitando de cirurgia de urgência, com 39 eventos cirúrgicos avaliáveis. A eficácia geral foi excelente/boa para 100% dos eventos cirúrgicos.⁷ No segundo estudo, **Haemate® P** foi avaliado em 53 eventos de sangramento em 33 pacientes; a eficácia hemostática geral foi classificada como excelente/boa em 98% (52/53) dos eventos.⁸ A terapia de substituição com fator VIII é fundamental para o tratamento de pacientes com hemofilia A; entretanto, 21–52% dos pacientes com hemofilia A grave previamente não tratados desenvolvem anticorpos inibidores do fator VIII.⁹ O desenvolvimento destes anticorpos neutraliza a atividade de coagulação do fator VIII, representando complicação séria do tratamento da hemofilia, levando à resistência à terapia e a um risco elevado de episódios hemorrágicos. A indução de tolerância imunológica (ITI) mostrou erradicar estes inibidores. Em uma revisão dos estudos publicados ao longo de um período de 30 anos avaliando a utilidade de **Haemate® P** para ITI, seis estudos foram identificados, compreendendo um total de 32 crianças e 9 adultos com hemofilia A congênita e inibidores.¹⁰ Os esquemas de dosagem diferiram entre os estudos, variando de 20 UI/kg a cada 2-3 dias em pacientes com inibidores pouco responsivos (LR) a 300 UI/kg/dia em pacientes com inibidores altamente responsivos (HR). A taxa de sucesso geral foi de 100% nos pacientes com bons fatores de prognóstico (idade ≤7 anos, título de inibidores pré-ITI <10 BU, título de inibidores histórico máximo <200 BU, tempo desde a detecção de inibidores até o início de ITI <2 anos e sem falha prévia de ITI) e 73% naqueles com fatores de prognóstico ruins. O tempo para o sucesso completo foi de 0,5-4 e 0,5-42 meses em pacientes com fatores de prognóstico bons e ruins, respectivamente. Foram observados poucos eventos adversos durante a ITI, e não houve casos de recidiva de inibidores durante os períodos de acompanhamento de até 12 anos.¹⁰

Em uma revisão retrospectiva de prontuários de 33 pacientes pediátricos com hemofilia A e inibidores recebendo ITI, o sucesso total ou parcial foi alcançado em 75% daqueles recebendo ITI primária e em 52% daqueles recebendo terapia de ITI secundária.¹¹

Referências bibliográficas

1. Budde U, Metzner HJ, Müller H-G. Comparative analysis and classification of von Willebrand Factor/Factor VIII Concentrates: Impact on treatment of patients with von Willebrand. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:626–35.
2. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, et al. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;87(2):224–30.
3. Federici AB, Castaman G, Franchini M, et al. Clinical use of Haemate® P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. *Haematologica* 2007;92:944–51.
4. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2011;17:895–905.
5. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:1420–30.
6. Mannucci PM, Kyrle PA, Schulman S, et al. Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand's disease undergoing elective surgery: a pooled and comparative analysis of data from USA and European Union clinical trials. *Blood Transfus* 2013;11:533–40.
7. Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, et al. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P). *Haemophilia* 2004;10:42–51.
8. Gill JC, Ewenstein BM, Thompson AR, et al. Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/VWF concentrate (Humate-P): use of the ristocetin cofactor assay (VWF:RCo) to measure potency and to guide therapy. *Haemophilia* 2003;9:688–95.
9. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Martinez-Saguer I, et al. Epidemiology of inhibitors in haemophilia A. *Vox Sang* 1996;70 (Suppl. 1):2–8.
10. Escuriola Ettingshausen C, Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate® P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014;20:333–9.
11. Kurth M, Puetz J, Kouides P, et al. The use of a single von Willebrand factor-containing, plasma-derived FVIII product in hemophilia A immune tolerance induction: the US experience. *J Thromb Haemost* 2011;9(11):2229–34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Fator de von Willebrand

Haemate® P comporta-se da mesma maneira que o fator de von Willebrand (FvW) endógeno.

Além de seu papel de proteína de proteção do fator VIII de coagulação (FVIII), o FvW tem ação mediadora na adesão das plaquetas aos sítios de lesão vascular e desempenha um papel fundamental na agregação plaquetária.

A administração do FvW permite a correção das anormalidades hemostáticas exibidas pelos pacientes que sofrem de deficiência de FvW em dois níveis:

- O FvW restabelece a adesão plaquetária ao subendotélio vascular no sítio de lesão vascular (pois se liga tanto ao subendotélio vascular como à membrana da plaqueta), proporcionando hemostasia primária, conforme demonstrado pela diminuição do tempo de sangramento. Esse efeito ocorre imediatamente e é muito dependente do alto conteúdo de múltímeros de alto peso molecular do FvW.

- O FvW produz correção tardia da deficiência de FVIII de coagulação associada. Após a administração por via intravenosa, o FvW liga-se ao FVIII endógeno (o qual é produzido normalmente pelo paciente) e, ao estabilizar esse fator, evita a sua degradação rápida. Por isso, a administração de FvW puro (produto contendo FvW com baixo nível de FVIII) restabelece o nível de FVIII:C ao normal como um efeito secundário após a primeira infusão, com um ligeiro atraso.

A administração de preparações a base de FvW contendo FVIII:C restaura o nível de FVIII:C ao normal, imediatamente após a primeira infusão.

Fator VIII de coagulação

Haemate® P comporta-se da mesma maneira que o FVIII endógeno.

O complexo de fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand é constituído de duas moléculas (fator VIII de coagulação e fator de von Willebrand) com funções fisiológicas diferentes.

Quando administrado a um paciente com hemofilia, o fator VIII de coagulação liga-se ao FvW na circulação.

O fator VIII de coagulação ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X para fator X ativado, que converte a protrombina em trombina. Então, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina e é possível a formação do coágulo. A hemofilia A é um distúrbio da coagulação sanguínea hereditário, ligado ao sexo, devido a níveis reduzidos de FVIII e resulta em hemorragia profusa nas articulações, músculos ou órgãos internos, espontaneamente ou como resultado de traumatismo acidental ou cirúrgico. Com a terapia de reposição ocorre aumento do nível plasmático de FVIII, permitindo a correção temporária da deficiência do fator e a correção da tendência de sangramento.

Propriedades Farmacocinéticas

Fator de von Willebrand

A farmacocinética de **Haemate® P** foi avaliada em 28 pacientes com doença de von Willebrand (tipo 1: n=10, tipo 2A: n=10, tipo 2M: n=1, tipo 3: n=7) na ausência de sangramento. A mediana da meia-vida terminal de FvW:RCo (modelo de dois compartimentos) foi 9,9 horas (intervalo: 2,8 a 51,1 horas). A mediana da meia-vida inicial foi 1,47 horas (intervalo: 0,28 a 13,86 horas). A mediana da recuperação “in vivo” para a atividade de FvW:RCo foi 1,9 (UI/dL)/(UI/kg) [intervalo: 0,6 a 4,5 (UI/dL)/(UI/kg)]. A mediana da área sob a curva (ASC) foi 1.664 UI/dL*h (intervalo: 142 a 3.846 UI/dL*h), a mediana do tempo médio de residência foi 13,7 horas (intervalo: 3,0 a 44,6 horas) e a mediana da depuração foi 4,81 mL/kg/h (intervalo: 2,08 a 53,0 mL/kg/h).

Os níveis de pico plasmático de FvW ocorrem, em geral, cerca de 50 minutos após a injeção. O nível de pico plasmático de FVIII ocorre entre 1 e 1,5 horas após a injeção.

Fator VIII de coagulação

Após a injeção intravenosa ocorre aumento rápido da atividade do FVIII no plasma (FVIII:C), seguido por redução rápida da atividade e velocidade de redução subsequente mais lenta. Os estudos em pacientes com hemofilia A demonstraram uma meia-vida mediana de 12,6 horas (intervalo: 5,0 a 27,7 horas). Foi

obtida uma mediana geral de recuperação “in vivo” do FVIII de 1,73 UI/dL por UI/kg (intervalo: 0,5 a 4,13). Em um estudo, a mediana do tempo de residência foi de 19,0 horas (intervalo: 14,8 a 40,0 horas), a mediana da área sob a curva (ASC) foi de 36,1 horas (%*horas) / (UI/kg) (intervalo: 14,8 a 72,4 (%*horas) /UI/kg) e a mediana da depuração foi de 2,8 mL/h/kg (intervalo: 1,4 a 6,7 mL/h/kg).

População pediátrica

Não há dados farmacocinéticos disponíveis para crianças menores de 12 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

É possível que ocorram reações alérgicas de hipersensibilidade. Caso ocorram sintomas de hipersensibilidade, o uso do produto deve ser descontinuado imediatamente e o médico deve ser informado. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais iniciais de reações de hipersensibilidade, que incluem erupções da pele, urticária generalizada, sensação de pressão no tórax, respiração ofegante, hipotensão e anafilaxia. Em casos de choque deve ser adotado o tratamento padrão.

Excipiente com efeito conhecido

Sódio:

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW: aproximadamente 113 mmol/L (2,6 mg/mL).

Este medicamento contém até 70 mg de sódio por 1000 UI (0,07mg/UI), o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Doença de von Willebrand

Existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos, inclusive embolia pulmonar, particularmente em pacientes com fatores de risco clínicos ou laboratoriais, conhecidos (por exemplo, períodos perioperatórios em que não foi feita profilaxia contra tromboembolia, situações sem mobilização precoce, obesidade, superdose, câncer). Portanto, os pacientes devem ser monitorados para os sinais iniciais de trombose. A profilaxia contra a tromboembolia venosa deve ser instituída de acordo com as recomendações vigentes.

Ao utilizar o fator de von Willebrand, o médico deve estar ciente de que o tratamento contínuo pode causar elevação excessiva no nível de FVIII:C. Os níveis plasmáticos de FVIII:C devem ser monitorados em pacientes recebendo medicamentos à base de fator de von Willebrand que contém fator VIII de coagulação, a fim de evitar níveis plasmáticos elevados de fator VIII:C por tempo prolongado, os quais podem aumentar o risco de eventos trombóticos, e medidas antitrombóticas devem ser consideradas. Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator de von Willebrand. Se os níveis plasmáticos esperados de atividade de FvW:RCo não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com uma dose apropriada, um exame deve ser realizado para determinar se um inibidor de FvW está presente. Em pacientes com níveis elevados de inibidores, o tratamento pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

Hemofilia A

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII de coagulação é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Em geral, esses inibidores são imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma, usando um teste modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a exposição ao fator VIII e o risco é maior dentro dos primeiros 50 dias de exposição.

Foram observados casos de inibidor recorrente (em títulos baixos) após a mudança de um produto de fator VIII de coagulação para outro em pacientes anteriormente tratados, com mais de 100 dias de exposição e com histórico de desenvolvimento de inibidores. Portanto, é recomendável monitorar todos os pacientes cuidadosamente para a ocorrência de inibidores após qualquer troca de produto.

A relevância clínica do desenvolvimento do inibidor dependerá do título do inibidor, sendo que o título baixo apresenta menos risco de resposta clínica insuficiente do que os inibidores de título alto.

Em geral, todos os pacientes tratados com o fator VIII de coagulação humano devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de inibidores, por observações clínicas apropriadas e testes laboratoriais. Se os níveis plasmáticos de atividade do fator VIII esperados não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com uma dose adequada, testes para a presença de inibidor do fator VIII de coagulação devem ser realizados. Em pacientes com níveis elevados de inibidor, a terapia com fator VIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. A gestão de tais pacientes deve ser orientada por médicos com experiência no cuidado de pacientes com Hemofilia A e aqueles com inibidores do fator VIII de coagulação. Ver também item **9. Reações adversas**.

Segurança Viral

As medidas padrão para evitar infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma incluem a seleção de doadores, triagem de doações individuais e “pools” de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando os medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos. As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados tais como vírus de imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) e o vírus não-envelopado da hepatite A (HAV). As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não-envelopado como Parvovírus B19. A infecção pelo Parvovírus B19 pode ser grave para as mulheres grávidas (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (por exemplo, anemia hemolítica). A vacinação adequada (hepatite A e B) deve ser considerada para pacientes que fazem uso repetido/regular dos produtos FVIII/FvW derivados de plasma humano.

É altamente recomendável que cada vez que **Haemate® P** seja administrado a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados a fim de manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

Fertilidade, gravidez e lactação

Não foram conduzidos estudos de reprodução com **Haemate® P** em animais.

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.

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

Doença de von Willebrand

Na doença de von Willebrand, considerando a sua hereditariedade autossômica, as mulheres são muito mais afetadas que os homens devido ao risco adicional de sangramento durante a menstruação, gravidez, trabalho de parto, parto e complicações ginecológicas.

Com base na experiência pós-comercialização, a substituição do fator de von Willebrand no tratamento e na prevenção de sangramentos agudos pode ser recomendada. Não há estudos clínicos disponíveis sobre a terapia de substituição com o fator de von Willebrand em mulheres grávidas ou durante a amamentação.

Hemofilia A

Devido a ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, não há experiência com o uso de fator VIII de coagulação durante a gestação e a amamentação.

Portanto, o fator de von Willebrand e o fator VIII de coagulação devem ser usados durante a gravidez e a amamentação apenas se forem claramente indicados.

Dados de segurança pré-clínicos

Haemate® P contém fator VIII de coagulação e fator de von Willebrand como princípios ativos, que são derivados do plasma humano e agem como constituintes endógenos do plasma. Uma dose única de **Haemate® P** administrada em diversas espécies de animais não revelou efeitos tóxicos. Estudos pré-clínicos com aplicação de doses repetidas (toxicidade crônica, carcinogenicidade e mutagenicidade) não podem ser realizados razoavelmente em modelos animais convencionais devido ao desenvolvimento de anticorpos em consequência da aplicação de proteínas humanas heterólogas.

Uso em idosos e crianças

Não há restrições de uso para **Haemate® P** nestes grupos de pacientes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Haemate® P não causa efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Doping

Atenção atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarante do doping conforme lista de referência do COI.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há estudo sobre a interação de **Haemate® P** com outros medicamentos.

Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto os listados no item **Composição**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Haemate® P não deve ser armazenado em temperaturas acima de 25 °C. Manter o frasco do produto dentro da embalagem original para proteger da luz. Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado. Do ponto de vista microbiológico, e considerando que **Haemate® P** não contém conservantes, após a reconstituição a solução deve ser usada imediatamente.

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físico-químicas e organolépticas

Pó branco ou amarelo-claro ou sólido friável e solvente límpido e incolor para solução injetável.

Solução reconstituída - clara ou levemente opalescente

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Necessário aquisição de uma seringa descartável de 10mL e um dispositivo agulhado do tipo escalpe de calibre 25G.

MODO DE USAR

Método de administração

Para uso intravenoso.

Reconstituir o produto conforme as instruções a seguir. A solução reconstituída deve atingir a temperatura ambiente ou a temperatura corporal antes da aplicação. Aplicar lentamente por via intravenosa, em uma velocidade confortável para o paciente. Uma vez que o produto tenha sido transferido para a seringa, deve ser usado imediatamente.

Se for necessário administrar grandes quantidades do fator, isso também pode ser feito por infusão. Para tal, transferir o produto reconstituído para um sistema de infusão apropriado.

A velocidade de injeção ou de infusão não deve exceder 4 mL por minuto. Observar o paciente para qualquer reação imediata. Se for observada qualquer reação que possa estar relacionada com a administração de **Haemate® P**, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou a aplicação deve ser interrompida, com base na condição clínica do paciente (ver o item 5. **Advertências e Precauções**).

Instruções gerais

A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração/aspiração o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Mesmo quando as instruções para a reconstituição são corretamente seguidas, não é raro observar a

presença de alguns flocos ou partículas. O filtro incluído no dispositivo de transferência “Mix2Vial” remove completamente essas partículas. A filtração não influencia o cálculo da dose. Não usar soluções visivelmente turvas ou soluções que ainda contenham flocos ou partículas após a filtração.

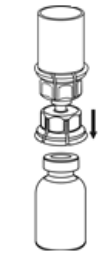
A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas.

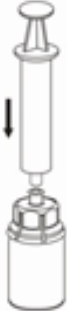
Incompatibilidades

Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto os listados no item **Composição**.

Reconstituição

- Deixar o diluente atingir a temperatura ambiente.
- Assegurar que as tampas dos frascos do produto e do diluente foram retiradas, os batoques foram tratados com solução antisséptica e estes foram secos antes da abertura da embalagem do dispositivo de transferência “Mix2Vial”.

 1	1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem externa.
 2	2. Coloque o frasco do diluente sobre uma superfície plana e limpa, e segure o frasco firmemente. Pegue o “Mix2Vial” junto com a embalagem externa e empurre a ponta da cânula do adaptador azul para baixo através do batoque do frasco do diluente.
 3	3. Remova cuidadosamente a embalagem externa do conjunto “Mix2Vial” segurando na borda e puxando verticalmente para cima. Assegurar que somente a embalagem externa seja retirada e não o conjunto “Mix2Vial”.
 4	4. Coloque o frasco do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco de diluente com o conjunto “Mix2Vial” conectado e empurre a ponta da cânula do adaptador transparente através da tampa do frasco do produto. O diluente irá fluir automaticamente para o frasco do produto.

 5	5. Com uma mão segure o lado do produto do conjunto “Mix2Vial” e com a outra mão segure o lado do diluente e desconecte o conjunto cuidadosamente em duas partes para evitar a formação de espuma excessiva na dissolução do produto. Descartar o frasco de diluente com o adaptador azul do “Mix2Vial” conectado.
 6	6. Gire suavemente o frasco do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.
 7	7. Puxe o ar em uma seringa vazia e estéril. Enquanto o frasco do produto estiver na posição vertical, junte a seringa ao conector do “Mix2Vial”. Injete o ar no frasco do produto.
 8	8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema de cabeça para baixo e aspire o concentrado para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.
 9	9. Uma vez transferido o concentrado para a seringa, segure firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e desconecte o adaptador “Mix2Vial” transparente da seringa.

Para injeção de **Haemate® P**, o uso de seringas descartáveis de plástico é recomendado, uma vez que a superfície de vidro de todas as seringas tende a aderir soluções deste tipo.

Administre a solução lentamente por via intravenosa, a uma taxa não superior a 4 ml por minuto, garantindo que não entre sangue na seringa com o produto.

Todo material não utilizado deve ser descartado de forma adequada.

POSOLOGIA

O tratamento da doença de von Willebrand e da hemofilia A deve ser supervisionado por um médico experiente no tratamento de distúrbios hemostáticos.

a) Doença de von Willebrand

É importante calcular a dose utilizando o número de unidades de FvW:RCo especificado.

Em geral, 1 UI/kg de FvW:RCo eleva o nível circulante de FvW:RCo em 0,02 UI/mL (2%).

Devem ser atingidos níveis de FvW:RCo > 0,6 UI/mL (60%) e de FVIII:C > 0,4 UI/mL (40%).

Em geral, são recomendados 40-80 UI/kg de fator de von Willebrand (FvW:RCo) e 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal para obter a hemostasia.

Pode ser necessária uma dose inicial de 80 UI/kg de fator de von Willebrand, especialmente em pacientes com doença de von Willebrand tipo 3, onde a manutenção de níveis adequados pode exigir doses maiores que para os outros tipos de doença de von Willebrand.

a.1) Prevenção da hemorragia no caso de cirurgia ou de trauma grave

Para a prevenção de sangramento excessivo durante ou após a cirurgia, a administração de **Haemate® P** deve ser iniciada 1 a 2 horas antes do procedimento cirúrgico. Uma dose apropriada deve ser readministrada a cada 12-24 horas. A dose e a duração do tratamento dependem da condição clínica do paciente, do tipo e da gravidade do sangramento e dos níveis de FvW:RCo e FVIII:C. Ao utilizar um medicamento a base de fator de coagulação contendo fator de von Willebrand, o médico deve estar ciente de que o tratamento prolongado pode causar um aumento excessivo de FVIII:C. Após 24-48 horas de tratamento, recomenda-se considerar a redução da dose e/ou aumentar o intervalo entre as administrações a fim de evitar um aumento não controlado de FVIII:C.

a.2) Uso em crianças

A dose para crianças é baseada no peso corpóreo e, em geral, segue a mesma recomendação de dose para adultos. A frequência da administração deve ser sempre orientada para a eficácia clínica no caso em particular.

b) Hemofilia A

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII de coagulação, da localização e extensão da hemorragia e das condições clínicas do paciente.

É importante calcular a dose utilizando o número de unidades de FVIII:C especificado.

O número de unidades de fator VIII de coagulação é expresso em Unidades Internacionais, as quais estão relacionadas ao padrão da OMS para os produtos à base de fator de coagulação. A atividade de FVIII no plasma é expressa em porcentagem (em relação ao plasma humano normal) ou em UI (em relação a um Padrão Internacional para FVIII no plasma).

Uma unidade internacional de atividade de fator VIII de coagulação é equivalente à quantidade de fator VIII de coagulação encontrada em 1 mL de plasma humano normal.

b.1) Tratamento sob demanda

O cálculo da dose requerida de fator VIII de coagulação é baseado na constatação empírica de que 1 UI de fator VIII de coagulação por kg de peso corpóreo eleva a atividade plasmática do fator VIII de

coagulação em cerca de 2% da atividade normal (2UI/dL). A dose requerida é determinada pela seguinte fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corpóreo (kg)} \times \text{aumento desejado de fator VIII de coagulação (\% ou UI/dL)} \times 0,5$$

A quantidade a ser administrada e a frequência das aplicações deverão sempre ser orientadas para a eficácia clínica, em casos individuais.

Nos eventos hemorrágicos mostrados a seguir, não se deve permitir que o nível de atividade do fator VIII de coagulação caia abaixo do nível de atividade plasmática de referência (expresso em porcentagem do valor normal ou UI/dL) durante o período correspondente. A tabela a seguir pode ser usada como orientação da dose para os episódios de sangramento e para o uso em cirurgia.

Grau de hemorragia / tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII de coagulação necessário (% ou UI/dL)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia		
Hemartrose inicial, sangramento muscular ou oral	20-40	Repetir a cada 12-24 horas. Pelo menos 1 dia, até a resolução do sangramento, conforme indicado pela dor, ou até a cicatrização.
Hemartrose, sangramento muscular ou oral mais extensos	30-60	Repetir a infusão a cada 12-24 horas por 3-4 dias ou mais, até que a dor e a incapacidade aguda sejam resolvidas.
Hemorragias com risco de vida	60-100	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até o desaparecimento do risco.
Cirurgia		
Cirurgia de pequeno porte, incluindo extração dentária	30-60	Repetir a cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até a cicatrização.
Cirurgia de grande porte	80-100 (pré e pós-operatório)	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até a cicatrização adequada da ferida e, depois, durante pelo menos mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de coagulação de 30%-60% (UI/dL).

b.2) Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo de hemorragias em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são 20 a 40 UI de fator VIII:C por kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes mais jovens, pode ser necessário diminuir o intervalo entre as doses ou aumentar as doses.

Durante o curso do tratamento, recomenda-se determinar os níveis de fator VIII de coagulação como guia para a determinação da dose a ser administrada e para a frequência das infusões. No caso particular de intervenções cirúrgicas maiores, o monitoramento preciso da terapia de substituição através da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático) é indispensável. A resposta ao fator VIII de coagulação

pode variar entre os pacientes, atingindo níveis diferentes de recuperação “in vivo” e demonstrando meias-vidas diferentes. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII de coagulação (ver item 5. **Advertências e Precauções**).

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de **Haemate® P** em pacientes não tratados previamente não foram estabelecidas.

População pediátrica

Não há dados disponíveis de estudos clínicos em relação à posologia de **Haemate® P** para crianças.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas a seguir são baseadas em experiência após o início da comercialização.

Resumo do perfil de segurança

Durante o tratamento com **Haemate® P** em adultos e adolescentes, as seguintes reações adversas podem ocorrer:

Hipersensibilidade ou reação alérgica, eventos tromboembólicos e febre. Além disso, os pacientes podem desenvolver inibidores para o fator VIII de coagulação e para o fator de von Willebrand.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela a seguir está de acordo com o órgão de sistema de classificação MedDRA. São utilizadas as seguintes categorias de frequência:

Muito comum: $\geq 1/10$; Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$; Incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$; Rara: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$; Muito rara: $< 1/10.000$; Desconhecida: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Classificação de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reação adversa	Frequência
Transtornos do sistema hematológico e linfático	Hipervolemia	Desconhecida
	Hemólise	Desconhecida
	Inibição do FvW	Muito rara
	Inibição do FVIII	Muito rara
Transtornos gerais e condições no local de aplicação	Febre	Muito rara
Transtornos do sistema imunológico	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Muito rara
Transtornos do sistema vascular	Trombose	Muito rara
	Eventos tromboembólicos	Muito rara

Descrição das reações adversas selecionadas

Transtornos do sistema hematológico e linfático: quando doses muito grandes ou repetidas frequentemente são necessárias ou quando estão presentes inibidores ou quando cuidado pré e pós-

cirúrgico está envolvido, todos os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de hipervolemia. Além disso, aqueles pacientes com grupos sanguíneos A, B e AB devem ser monitorados quanto aos sinais de hemólise intravascular e/ou de valores decrescentes do hematócrito.

Transtornos gerais e condições no local de aplicação: em ocasiões muito raras foi observada febre.

Transtornos do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimação e dor aguda no local de infusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, erupções da pele, hipotensão, letargia, náusea, inquietação, taquicardia, sensação de pressão no tórax, formigamento, vômito, respiração ofegante) foram observadas muito raramente e, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

- Doença de von Willebrand

Transtornos do sistema hematológico e linfático: muito raramente, os pacientes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator de von Willebrand. Se isso ocorrer, o resultado será uma resposta clínica inadequada. Esses anticorpos são precipitantes e podem ocorrer concomitantemente com reações anafiláticas. Portanto, os pacientes apresentando reação anafilática devem ser avaliados quanto à presença de um inibidor. Em tais casos recomenda-se que seja contatado um centro especializado em hemofilia.

Transtornos do sistema vascular: muito raramente, existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos/tromboembólicos (incluindo embolia pulmonar).

Em pacientes recebendo medicamentos contendo fator de von Willebrand, os níveis plasmáticos elevados de FVIII:C por tempo prolongado podem aumentar o risco de eventos trombóticos (ver o item 5.

Advertências e Precauções).

- Hemofilia A

Transtornos do sistema hematológico e linfático: os pacientes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator VIII de coagulação. Se isso ocorrer haverá uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contatado um centro especializado em hemofilia.

Ver o item 5. **Advertências e Precauções** para informações sobre a segurança relacionada a agentes transmissíveis.

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas esperadas em crianças são as mesmas esperadas para adultos.

Relatos de suspeitas de reações adversas

Relatos de suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento são importantes. Eles permitem o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados sintomas de superdose após a administração de fator de von Willebrand e de fator VIII de coagulação. No entanto, o risco de trombose não pode ser excluído no caso de dose extremamente alta, especialmente de medicamento a base de fator de von Willebrand com alto teor de fator VIII de coagulação.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0151.0106

Produzido por: **CSL Behring GmbH**
Marburg – Alemanha

Importado e Registrado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**
Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32
CEP 04547-004 – São Paulo – SP
CNPJ 62.969.589/0001-98



**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

CCDS_v15.0_V2



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2013	0242079/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2013	0079311/13-6	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	25/03/2013	Apresentações Dizeres legais	VP/VPS	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
16/10/2013	0871204/13-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA OBS: Submissão da versão adequada da bula.	NA	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
03/06/2015	0494243/15-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	500/1200 UI
27/10/2016	2432341/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
16/01/2017	0081221/17-8	10456 - PRODUTO	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição	VP/VPS	500/1200 UI e 1000/2400 UI

		BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							
09/08/2018	0789465/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	Apresentação Composição O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? / Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
05/10/2018	0967808/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição Como este medicamento funciona? Posologia e modo de usar	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
01/02/2019	0101695/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2018	0249003/18-0	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula	27/12/2018	Composição Como este medicamento funciona? Resultados de eficácia Advertências e precauções Posologia e modo de usar	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
26/11/2020	4173902/20-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI

14/04/2021	1428059/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2020	1777205/20-2	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	15/03/2021	Advertências e precauções / O que devo saber antes de usar este medicamento? Cuidados de armazenamento do medicamento / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Posologia e Modo de Usar / Como devo usar este medicamento? Reações adversas / Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
11/04/2024	0462103/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	0713788/23-5	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	11/03/2024	Apresentações 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI

10/10/2024	1396547/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI
03/09/2025	1175390/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/12/2024	1671059/24-2	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	04/08/2025	Composição 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações Adversas	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI
19/12/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	6. Como devo usar este medicamento? / 8. Posologia e Modo de usar	VP/VPS Comercial	500/1200 UI

Haemate[®] P
(fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand)

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável

250 UI FVIII / 600 UI FvW
500 UI FVIII / 1200 UI FvW
1000 UI FVIII / 2400 UI FvW

Haemate® P

fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand

APRESENTAÇÕES

Haemate® P 250 UI FVIII / 600 UI FvW: embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de fator VIII de coagulação e 600 UI de fator de von Willebrand em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa e 2 compressas embebidas com álcool).

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de fator VIII de coagulação e 1200 UI de fator de von Willebrand em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa e 2 compressas embebidas com álcool).

Haemate® P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW: embalagem com 1 frasco-ampola com 1000 UI de fator VIII de coagulação e 2400 UI de fator de von Willebrand em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 15 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 20 mL, 1 kit de punção venosa e 2 compressas embebidas com álcool).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Haemate® P 250 UI FVIII / 600 UI FvW

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável contém:

fator VIII de coagulação.....	250 UI
fator de von Willebrand.....	600 UI

Cada 1 mL da solução reconstituída contém:

fator VIII de coagulação.....	50 UI
fator de von Willebrand.....	120 UI

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável contém:

fator VIII de coagulação.....	500 UI
fator de von Willebrand.....	1200 UI

Cada 1 mL da solução reconstituída contém:

fator VIII de coagulação.....	50 UI
fator de von Willebrand.....	120 UI

Haemate® P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável contém:

fator VIII de coagulação.....	1000 UI
fator de von Willebrand.....	2400 UI

Cada 1 mL da solução reconstituída contém:

fator VIII de coagulação.....	66,6 UI
fator de von Willebrand.....	160 UI

Excipientes: albumina humana, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio, hidróxido de sódio e ácido clorídrico (em pequenas quantidades, para ajuste de pH).

Diluyente: água para injetáveis.

A potência (UI) do fator VIII de coagulação (FVIII) é determinada usando o ensaio cromogênico da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de **Haemate® P** é de aproximadamente 2-6 UI de fator VIII de coagulação/mg de proteína.

A potência (UI) do fator von Willebrand (FvW) é medida usando um ensaio de ligação à glicoproteína IbM (FvW:GPIbM) e é expressa em UI de atividade do cofator de ristocetina do fator de von Willebrand (FvW:RCo). A atividade específica do fator de von Willebrand no **Haemate® P** é de aproximadamente 5-17 UI de FvW:RCo/mg de proteína.

Haemate® P é produzido a partir de plasma de doadores humanos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Haemate® P é indicado para:

Doença de von Willebrand (DvW)

Profilaxia e tratamento de hemorragias ou sangramento em cirurgias, quando o tratamento somente com desmopressina for ineficaz ou contraindicado.

Hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII de coagulação)

Profilaxia e tratamento de hemorragias (em pacientes com hemofilia A).

Haemate® P é indicado, também, para o tratamento de deficiência adquirida de fator VIII de coagulação e para o tratamento de pacientes com anticorpos contra o fator VIII de coagulação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Haemate® P é uma terapia de substituição que oferece controle hemostático eficaz em todos os tipos de doença de von Willebrand (DvW), incluindo o tipo 3 (a forma mais grave). A eficácia do produto é

baseada na substituição adequada do fator de coagulação VIII e do fator de von Willebrand, levando à normalização da coagulação.

O fator de von Willebrand existe como multímeros de vários tamanhos, sendo que os clinicamente mais importantes são os multímeros de alto peso molecular (HMWM) que são essenciais para a hemostasia primária. **Haemate® P** é considerado altamente ativo, em parte devido ao seu alto teor de HMWM, muito semelhante ao do plasma humano normal.¹

A eficácia e a segurança clínicas de **Haemate® P** para o controle de sangramento de pacientes com DvW foram determinadas em uma avaliação retrospectiva de 437 eventos durante o tratamento de 97 pacientes (73 intervenções cirúrgicas, 344 eventos de hemorragia e 20 infusões profiláticas).² A eficácia geral foi classificada pelo médico que administrou o tratamento como excelente/boa em 97% (424/437) dos eventos de tratamento entre os tipos de pacientes com DvW, com uma classificação excelente/boa em 99% das cirurgias, 97% dos eventos de hemorragia e 100% dos usos profiláticos. Em um subgrupo de pacientes pediátricos, a eficácia foi classificada como excelente/boa em 100% dos eventos de sangramento em bebês (1 mês a <2 anos), em 95% dos eventos em crianças (2 a <12 anos) e em 94% dos eventos em adolescentes (12 a <16 anos). Em geral, as doses medianas de **Haemate® P** por infusão foram de 69,1, 55,3 e 41,6 UI/kg para o tratamento de eventos cirúrgicos e de sangramento e como profilaxia, respectivamente. As doses medianas para o tratamento de eventos de sangramento foram semelhantes entre os pacientes com tipo 1, 2B e 3 de DvW. **Haemate® P** foi bem tolerado; eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em apenas quatro pacientes e não foram considerados sérios.²

O uso clínico de **Haemate® P** também foi retrospectivamente avaliado em uma coorte de 100 pacientes com DvW hereditária ao longo de um período de 3 anos.³ Em 59 pacientes tratados para um total de 280 episódios hemorrágicos (com 1.003 infusões de **Haemate® P**), a resposta clínica foi reportada como excelente/boa para 95% dos pacientes. Da mesma forma, em 56 pacientes que foram submetidos a 73 procedimentos cirúrgicos (com 366 infusões de **Haemate® P**), a resposta clínica foi classificada como excelente/boa em 97% dos pacientes e em 97% dos procedimentos. Além disso, a eficácia clínica de **Haemate® P** foi classificada como excelente/boa em todos os 12 pacientes que receberam regimes profiláticos secundários de longo prazo para prevenir sangramento recorrente.³

O uso profilático perioperatório de **Haemate® P** foi avaliado em dois estudos clínicos multicêntricos, prospectivos em pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico clínico e laboratorial de DvW a serem submetidos a cirurgias eletivas.^{4,5} Em ambos os estudos, as doses perioperatórias de ataque e de manutenção foram calculadas utilizando os valores de recuperação incremental derivados de cada sujeito, embora os níveis-alvo de atividade tenham diferido entre os protocolos. No estudo dos EUA, 35 pacientes foram submetidos a cirurgia e foram incluídos na análise.⁴ Foi alcançada hemostasia eficaz (classificada pelo médico como excelente/boa) em 91,4% (32/35) dos pacientes imediatamente após a cirurgia e em 94,3% (33/35) dos pacientes nos 14 dias após o período pós-operatório imediato.⁴ No estudo europeu (que incluiu apenas crianças >5 anos de idade), 27 pacientes foram submetidos a cirurgias. A eficácia hemostática foi classificada como excelente/boa em 96,3% dos pacientes no dia da cirurgia e em 100% dos pacientes no dia 1 pós-operatório e na avaliação final (dia 14).⁵ Uma análise agrupada destes estudos avaliou a eficácia hemostática geral (classificada como excelente/boa pelo médico). Devido a pequenas diferenças nos protocolos, a eficácia hemostática nos pacientes do estudo dos EUA foi avaliada 24 horas após a última infusão ou no dia 14, o que ocorresse primeiro; e nos pacientes do estudo europeu, a eficácia hemostática foi determinada como a pior classificação entre a cirurgia e o Dia 14. Entre os dois estudos, a eficácia hemostática geral foi alcançada em 95% dos pacientes.⁶ A eficácia não pareceu ser afetada pelas diferenças de dose entre os estudos e não houve diferenças aparentes na eficácia entre os

tipos de cirurgia. Na análise agrupada, a taxa de eventos adversos possivelmente relacionados ao tratamento foi baixa; apenas um evento foi considerado sério (embolia pulmonar).⁶ Em geral, esses estudos confirmam a viabilidade da administração orientada de acordo com a farmacocinética de **Haemate® P** e demonstram sua eficácia na prevenção de sangramento perioperatório excessivo.⁶ Foram relatados resultados semelhantes em outros dois estudos prospectivos de pacientes submetidos a cirurgias. No primeiro estudo, a eficácia clínica foi avaliada em 36 pacientes necessitando de cirurgia de urgência, com 39 eventos cirúrgicos avaliáveis. A eficácia geral foi excelente/boa para 100% dos eventos cirúrgicos.⁷ No segundo estudo, **Haemate® P** foi avaliado em 53 eventos de sangramento em 33 pacientes; a eficácia hemostática geral foi classificada como excelente/boa em 98% (52/53) dos eventos.⁸ A terapia de substituição com fator VIII é fundamental para o tratamento de pacientes com hemofilia A; entretanto, 21–52% dos pacientes com hemofilia A grave previamente não tratados desenvolvem anticorpos inibidores do fator VIII.⁹ O desenvolvimento destes anticorpos neutraliza a atividade de coagulação do fator VIII, representando complicação séria do tratamento da hemofilia, levando à resistência à terapia e a um risco elevado de episódios hemorrágicos. A indução de tolerância imunológica (ITI) mostrou erradicar estes inibidores. Em uma revisão dos estudos publicados ao longo de um período de 30 anos avaliando a utilidade de **Haemate® P** para ITI, seis estudos foram identificados, compreendendo um total de 32 crianças e 9 adultos com hemofilia A congênita e inibidores.¹⁰ Os esquemas de dosagem diferiram entre os estudos, variando de 20 UI/kg a cada 2-3 dias em pacientes com inibidores pouco responsivos (LR) a 300 UI/kg/dia em pacientes com inibidores altamente responsivos (HR). A taxa de sucesso geral foi de 100% nos pacientes com bons fatores de prognóstico (idade ≤ 7 anos, título de inibidores pré-ITI < 10 BU, título de inibidores histórico máximo < 200 BU, tempo desde a detecção de inibidores até o início de ITI < 2 anos e sem falha prévia de ITI) e 73% naqueles com fatores de prognóstico ruins. O tempo para o sucesso completo foi de 0,5-4 e 0,5-42 meses em pacientes com fatores de prognóstico bons e ruins, respectivamente. Foram observados poucos eventos adversos durante a ITI, e não houve casos de recidiva de inibidores durante os períodos de acompanhamento de até 12 anos.¹⁰

Em uma revisão retrospectiva de prontuários de 33 pacientes pediátricos com hemofilia A e inibidores recebendo ITI, o sucesso total ou parcial foi alcançado em 75% daqueles recebendo ITI primária e em 52% daqueles recebendo terapia de ITI secundária.¹¹

Referências bibliográficas

1. Budde U, Metzner HJ, Müller H-G. Comparative analysis and classification of von Willebrand Factor/Factor VIII Concentrates: Impact on treatment of patients with von Willebrand. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:626–35.
2. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, et al. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;87(2):224–30.
3. Federici AB, Castaman G, Franchini M, et al. Clinical use of Haemate® P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. *Haematologica* 2007;92:944–51.
4. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2011;17:895–905.

5. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:1420–30.
6. Mannucci PM, Kyrle PA, Schulman S, et al. Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand's disease undergoing elective surgery: a pooled and comparative analysis of data from USA and European Union clinical trials. *Blood Transfus* 2013;11:533–40.
7. Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, et al. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P). *Haemophilia* 2004;10:42–51.
8. Gill JC, Ewenstein BM, Thompson AR, et al. Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/VWF concentrate (Humate-P): use of the ristocetin cofactor assay (VWF:RCO) to measure potency and to guide therapy. *Haemophilia* 2003;9:688–95.
9. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Martinez-Saguer I, et al. Epidemiology of inhibitors in haemophilia A. *Vox Sang* 1996;70 (Suppl. 1):2–8.
10. Escuriola Ettingshausen C, Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate® P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014;20:333–9.
11. Kurth M, Puetz J, Kouides P, et al. The use of a single von Willebrand factor-containing, plasma-derived FVIII product in hemophilia A immune tolerance induction: the US experience. *J Thromb Haemost* 2011;9(11):2229–34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Fator de von Willebrand

Haemate® P comporta-se da mesma maneira que o fator de von Willebrand (FvW) endógeno.

Além de seu papel de proteína de proteção do fator VIII de coagulação (FVIII), o FvW tem ação mediadora na adesão das plaquetas aos sítios de lesão vascular e desempenha um papel fundamental na agregação plaquetária.

A administração do FvW permite a correção das anormalidades hemostáticas exibidas pelos pacientes que sofrem de deficiência de FvW em dois níveis:

- O FvW restabelece a adesão plaquetária ao subendotélio vascular no sítio de lesão vascular (pois se liga tanto ao subendotélio vascular como à membrana da plaqueta), proporcionando hemostasia primária, conforme demonstrado pela diminuição do tempo de sangramento. Esse efeito ocorre imediatamente e é muito dependente do alto conteúdo de multímeros de alto peso molecular do FvW.
- O FvW produz correção tardia da deficiência de FVIII de coagulação associada. Após a administração por via intravenosa, o FvW liga-se ao FVIII endógeno (o qual é produzido normalmente pelo paciente) e, ao estabilizar esse fator, evita a sua degradação rápida. Por isso, a administração de FvW puro (produto contendo FvW com baixo nível de FVIII) restabelece o nível de FVIII:C ao normal como um efeito secundário após a primeira infusão, com um ligeiro atraso.

A administração de preparações a base de FvW contendo FVIII:C restaura o nível de FVIII:C ao normal, imediatamente após a primeira infusão.

Fator VIII de coagulação

Haemate® P comporta-se da mesma maneira que o FVIII endógeno.

O complexo de fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand é constituído de duas moléculas (fator VIII de coagulação e fator de von Willebrand) com funções fisiológicas diferentes.

Quando administrado a um paciente com hemofilia, o fator VIII de coagulação liga-se ao FvW na circulação.

O fator VIII de coagulação ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X para fator X ativado, que converte a protrombina em trombina. Então, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina e é possível a formação do coágulo. A hemofilia A é um distúrbio da coagulação sanguínea hereditário, ligado ao sexo, devido a níveis reduzidos de FVIII e resulta em hemorragia profusa nas articulações, músculos ou órgãos internos, espontaneamente ou como resultado de traumatismo acidental ou cirúrgico. Com a terapia de reposição ocorre aumento do nível plasmático de FVIII, permitindo a correção temporária da deficiência do fator e a correção da tendência de sangramento.

Propriedades Farmacocinéticas**Fator de von Willebrand**

A farmacocinética de **Haemate® P** foi avaliada em 28 pacientes com doença de von Willebrand (tipo 1: n=10, tipo 2A: n=10, tipo 2M: n=1, tipo 3: n=7) na ausência de sangramento. A mediana da meia-vida terminal de FvW:RCo (modelo de dois compartimentos) foi 9,9 horas (intervalo: 2,8 a 51,1 horas). A mediana da meia-vida inicial foi 1,47 horas (intervalo: 0,28 a 13,86 horas). A mediana da recuperação “in vivo” para a atividade de FvW:RCo foi 1,9 (UI/dL)/(UI/kg) [intervalo: 0,6 a 4,5 (UI/dL)/(UI/kg)]. A mediana da área sob a curva (ASC) foi 1.664 UI/dL*h (intervalo: 142 a 3.846 UI/dL*h), a mediana do tempo médio de residência foi 13,7 horas (intervalo: 3,0 a 44,6 horas) e a mediana da depuração foi 4,81 mL/kg/h (intervalo: 2,08 a 53,0 mL/kg/h).

Os níveis de pico plasmático de FvW ocorrem, em geral, cerca de 50 minutos após a injeção. O nível de pico plasmático de FVIII ocorre entre 1 e 1,5 horas após a injeção.

Fator VIII de coagulação

Após a injeção intravenosa ocorre aumento rápido da atividade do FVIII no plasma (FVIII:C), seguido por redução rápida da atividade e velocidade de redução subsequente mais lenta. Os estudos em pacientes com hemofilia A demonstraram uma meia-vida mediana de 12,6 horas (intervalo: 5,0 a 27,7 horas). Foi obtida uma mediana geral de recuperação “in vivo” do FVIII de 1,73 UI/dL por UI/kg (intervalo: 0,5 a 4,13). Em um estudo, a mediana do tempo de residência foi de 19,0 horas (intervalo: 14,8 a 40,0 horas), a mediana da área sob a curva (ASC) foi de 36,1 horas (%*horas) / (UI/kg) (intervalo: 14,8 a 72,4 (%*horas) /UI/kg) e a mediana da depuração foi de 2,8 mL/h/kg (intervalo: 1,4 a 6,7 mL/h/kg).

População pediátrica

Não há dados farmacocinéticos disponíveis para crianças menores de 12 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Hipersensibilidade**

É possível que ocorram reações alérgicas de hipersensibilidade. Caso ocorram sintomas de hipersensibilidade, o uso do produto deve ser descontinuado imediatamente e o médico deve ser informado. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais iniciais de reações de hipersensibilidade, que incluem erupções da pele, urticária generalizada, sensação de pressão no tórax, respiração ofegante, hipotensão e anafilaxia. Em casos de choque deve ser adotado o tratamento padrão.

Excipiente com efeito conhecido

Sódio:

Haemate® P 250 UI FVIII / 600 UI FvW: aproximadamente 113 mmol/L (2,6 mg/mL).

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW: aproximadamente 113 mmol/L (2,6 mg/mL).

Haemate® P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW: aproximadamente 150 mmol/L (3,5 mg/mL).

Este medicamento contém até 70 mg de sódio por 1000 UI (0,07mg/UI), o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Doença de von Willebrand

Existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos, inclusive embolia pulmonar, particularmente em pacientes com fatores de risco clínicos ou laboratoriais, conhecidos (por exemplo, períodos perioperatórios em que não foi feita profilaxia contra tromboembolia, situações sem mobilização precoce, obesidade, superdose, câncer). Portanto, os pacientes devem ser monitorados para os sinais iniciais de trombose. A profilaxia contra a tromboembolia venosa deve ser instituída de acordo com as recomendações vigentes.

Ao utilizar o fator de von Willebrand, o médico deve estar ciente de que o tratamento contínuo pode causar elevação excessiva no nível de FVIII:C. Os níveis plasmáticos de FVIII:C devem ser monitorados em pacientes recebendo medicamentos à base de fator de von Willebrand que contém fator VIII de coagulação, a fim de evitar níveis plasmáticos elevados de fator VIII:C por tempo prolongado, os quais podem aumentar o risco de eventos trombóticos, e medidas antitrombóticas devem ser consideradas. Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator de von Willebrand. Se os níveis plasmáticos esperados de atividade de FvW:RCo não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com uma dose apropriada, um exame deve ser realizado para determinar se um inibidor de FvW está presente. Em pacientes com níveis elevados de inibidores, o tratamento pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

Hemofilia A

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII de coagulação é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Em geral, esses inibidores são imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma, usando um teste modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a exposição ao fator VIII e o risco é maior dentro dos primeiros 50 dias de exposição.

Foram observados casos de inibidor recorrente (em títulos baixos) após a mudança de um produto de fator VIII de coagulação para outro em pacientes anteriormente tratados, com mais de 100 dias de exposição e com histórico de desenvolvimento de inibidores. Portanto, é recomendável monitorar todos os pacientes cuidadosamente para a ocorrência de inibidores após qualquer troca de produto.

A relevância clínica do desenvolvimento do inibidor dependerá do título do inibidor, sendo que o título baixo apresenta menos risco de resposta clínica insuficiente do que os inibidores de título alto.

Em geral, todos os pacientes tratados com o fator VIII de coagulação humano devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de inibidores, por observações clínicas apropriadas e testes laboratoriais. Se os níveis plasmáticos de atividade do fator VIII esperados não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com uma dose adequada, testes para a presença de inibidor do fator VIII de coagulação devem ser realizados. Em pacientes com níveis elevados de inibidor, a terapia com fator VIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. A gestão de tais pacientes deve ser orientada por médicos com experiência no cuidado de pacientes com Hemofilia A e aqueles com inibidores do fator VIII de coagulação. Ver também item **9. Reações adversas**.

Segurança Viral

As medidas padrão para evitar infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma incluem a seleção de doadores, triagem de doações individuais e “pools” de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando os medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos. As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados tais como vírus de imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) e o vírus não-envelopado da hepatite A (HAV). As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não-envelopado como Parvovírus B19. A infecção pelo Parvovírus B19 pode ser grave para as mulheres grávidas (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (por exemplo, anemia hemolítica). A vacinação adequada (hepatite A e B) deve ser considerada para pacientes que fazem uso repetido/regular dos produtos FVIII/FvW derivados de plasma humano. É altamente recomendável que cada vez que **Haemate® P** seja administrado a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados a fim de manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

Fertilidade, gravidez e lactação

Não foram conduzidos estudos de reprodução com **Haemate® P** em animais.

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.

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

Doença de von Willebrand

Na doença de von Willebrand, considerando a sua hereditariedade autossômica, as mulheres são muito mais afetadas que os homens devido ao risco adicional de sangramento durante a menstruação, gravidez, trabalho de parto, parto e complicações ginecológicas.

Com base na experiência pós-comercialização, a substituição do fator de von Willebrand no tratamento e na prevenção de sangramentos agudos pode ser recomendada. Não há estudos clínicos disponíveis sobre a terapia de substituição com o fator de von Willebrand em mulheres grávidas ou durante a amamentação.

Hemofilia A

Devido a ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, não há experiência com o uso de fator VIII de coagulação durante a gestação e a amamentação.

Portanto, o fator de von Willebrand e o fator VIII de coagulação devem ser usados durante a gravidez e a amamentação apenas se forem claramente indicados.

Dados de segurança pré-clínicos

Haemate® P contém fator VIII de coagulação e fator de von Willebrand como princípios ativos, que são derivados do plasma humano e agem como constituintes endógenos do plasma. Uma dose única de **Haemate® P** administrada em diversas espécies de animais não revelou efeitos tóxicos. Estudos pré-clínicos com aplicação de doses repetidas (toxicidade crônica, carcinogenicidade e mutagenicidade) não podem ser realizados razoavelmente em modelos animais convencionais devido ao desenvolvimento de anticorpos em consequência da aplicação de proteínas humanas heterólogas.

Uso em idosos e crianças

Não há restrições de uso para **Haemate® P** nestes grupos de pacientes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Haemate® P não causa efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Doping

Atenção atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarante do doping conforme lista de referência do COI.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há estudo sobre a interação de **Haemate® P** com outros medicamentos.

Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto os listados no item **Composição**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Haemate® P não deve ser armazenado em temperaturas acima de 25 °C. Manter o frasco do produto dentro da embalagem original para proteger da luz. Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado. Do ponto de vista

microbiológico, e considerando que **Haemate® P** não contém conservantes, após a reconstituição a solução deve ser usada imediatamente.

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físico-químicas e organolépticas

Pó branco ou amarelo-claro ou sólido friável e solvente límpido e incolor para solução injetável.

Solução reconstituída - clara ou levemente opalescente

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR

Método de administração

Para uso intravenoso.

Reconstituir o produto conforme as instruções a seguir. A solução reconstituída deve atingir a temperatura ambiente ou a temperatura corporal antes da aplicação. Aplicar lentamente por via intravenosa, em uma velocidade confortável para o paciente. Uma vez que o produto tenha sido transferido para a seringa, deve ser usado imediatamente.

Se for necessário administrar grandes quantidades do fator, isso também pode ser feito por infusão. Para tal, transferir o produto reconstituído para um sistema de infusão apropriado.

A velocidade de injeção ou de infusão não deve exceder 4 mL por minuto. Observar o paciente para qualquer reação imediata. Se for observada qualquer reação que possa estar relacionada com a administração de **Haemate® P**, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou a aplicação deve ser interrompida, com base na condição clínica do paciente (ver o item 5. **Advertências e Precauções**).

Instruções gerais

A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração/aspiração o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Mesmo quando as instruções para a reconstituição são corretamente seguidas, não é raro observar a presença de alguns flocos ou partículas. O filtro incluído no dispositivo de transferência “Mix2Vial” remove completamente essas partículas. A filtração não influencia o cálculo da dose. Não usar soluções visivelmente turvas ou soluções que ainda contenham flocos ou partículas após a filtração.

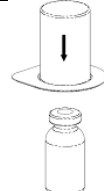
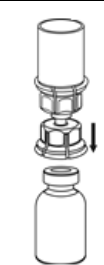
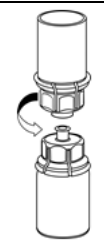
A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas.

Incompatibilidades

Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto os listados no item **Composição**.

Reconstituição (Apresentações com e sem kit)

- Deixar o diluente atingir a temperatura ambiente.
- Assegurar que as tampas dos frascos do produto e do diluente foram retiradas, os batoques foram tratados com solução antisséptica e estes foram secos antes da abertura da embalagem do dispositivo de transferência “Mix2Vial”.

 1	1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem externa.
 2	2. Coloque o frasco do diluente sobre uma superfície plana e limpa, e segure o frasco firmemente. Pegue o “Mix2Vial” junto com a embalagem externa e empurre a ponta da cânula do adaptador azul para baixo através do batoque do frasco do diluente.
 3	3. Remova cuidadosamente a embalagem externa do conjunto “Mix2Vial” segurando na borda e puxando verticalmente para cima. Assegurar que somente a embalagem externa seja retirada e não o conjunto “Mix2Vial”.
 4	4. Coloque o frasco do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco de diluente com o conjunto “Mix2Vial” conectado e empurre a ponta da cânula do adaptador transparente através da tampa do frasco do produto. O diluente irá fluir automaticamente para o frasco do produto.
 5	5. Com uma mão segure o lado do produto do conjunto “Mix2Vial” e com a outra mão segure o lado do diluente e desconecte o conjunto cuidadosamente em duas partes para evitar a formação de espuma excessiva na dissolução do produto. Descartar o frasco de diluente com o adaptador azul do “Mix2Vial” conectado.

 6	6. Gire suavemente o frasco do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.
 7	7. Puxe o ar em uma seringa vazia e estéril. Enquanto o frasco do produto estiver na posição vertical, junte a seringa ao conector do “Mix2Vial”. Injete o ar no frasco do produto.
 8	8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema de cabeça para baixo e aspire o concentrado para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.
 9	9. Uma vez transferido o concentrado para a seringa, segure firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e desconecte o adaptador “Mix2Vial” transparente da seringa.

Para injeção de **Haemate® P**, o uso de seringas descartáveis de plástico é recomendado, uma vez que a superfície de vidro de todas as seringas tende a aderir soluções deste tipo.

Administre a solução lentamente por via intravenosa, a uma taxa não superior a 4 ml por minuto, garantindo que não entre sangue na seringa com o produto.

Todo material não utilizado deve ser descartado de forma adequada.

Instruções de uso para apresentações com kit administração

É importante que **Haemate® P** seja injetado diretamente em uma veia visível. Não injete nos tecidos circundantes ou em uma artéria. Siga as instruções fornecidas abaixo.

Além dos dispositivos fornecidos na embalagem das apresentações com kit, serão necessários os seguintes materiais que não são fornecidos com **Haemate® P**:

- Garrote
- Gaze esterilizada e fita adesiva ou curativos transparentes para manter a agulha do kit de punção venosa no lugar
- Luvas descartáveis
- Lenços desinfetantes (por exemplo, com álcool 70%) para limpeza de superfícies de apoio
- Recipiente adequado para descarte de material perfurocortante

1. Lavar as mãos

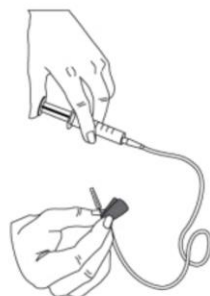
- Lavar e secar bem as mãos
- Caso necessário, utilizar luvas para preparar a infusão

2. Limpeza das superfícies de apoio

- Limpar minuciosamente uma mesa ou outra superfície plana utilizando lenço desinfetante

3. Preparo do kit de administração

- Conectar a cânula do kit de punção venosa à seringa preenchida com **Haemate® P** (preparada na etapa 9 do item “Reconstituição”)
- Empurrar suavemente o êmbolo da seringa para preencher a cânula do kit de punção venosa com **Haemate® P**



- Reservar o kit de administração em local previamente desinfetado antes de seguir para a próxima etapa

4. Preparo do local de infusão

- Aplicar o garrote acima do local de infusão
- Limpar bem a pele com as compressas embebidas com álcool e esperar secar

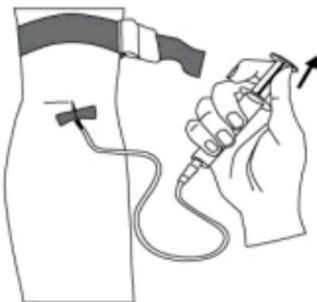


5. Infusão

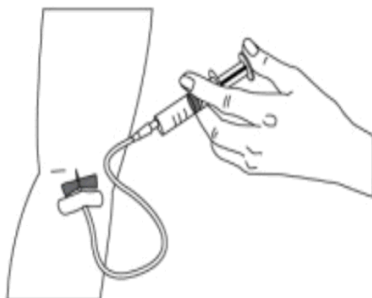
- Inserir a agulha borboleta do kit de punção venosa na veia



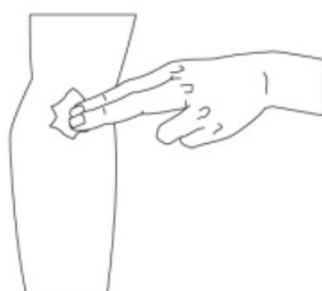
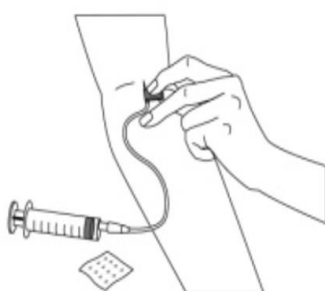
- Se necessário, utilizar gaze esterilizada e fita adesiva ou curativos transparentes para segurar a agulha no lugar
- Para garantir que a agulha foi inserida corretamente na veia, puxar suavemente o êmbolo da seringa para trás e verificar se há sangue na cânula do kit de punção venosa



- Se houver sangue, a agulha está em uma veia. Se não houver sangue, remover a agulha e repetir o procedimento utilizando um novo kit de punção venosa em um local de infusão diferente
- Remover o garrote
- Apertar o êmbolo da seringa lentamente, a uma taxa de aproximadamente 4 ml por minuto, de forma que a infusão não gere desconforto, mas garantindo que o sangue não entre na cânula do kit de punção venosa



- Após infundir toda quantidade de **Haemate® P**, remover a agulha e cobrir o local de infusão com um curativo, mantendo pressão no local por alguns segundos



- Descartar toda solução não utilizada, os frascos-ampola vazios e todo material utilizado para infusão em um recipiente adequado para resíduos perfuro cortante.

Recomenda-se que o nome do paciente e número do lote constante no rótulo de **Haemate® P** sejam registrados todas as vezes que o medicamento for utilizado.

POSOLOGIA

O tratamento da doença de von Willebrand e da hemofilia A deve ser supervisionado por um médico experiente no tratamento de distúrbios hemostáticos.

a) Doença de von Willebrand

É importante calcular a dose utilizando o número de unidades de FvW:RCo especificado.

Em geral, 1 UI/kg de FvW:RCo eleva o nível circulante de FvW:RCo em 0,02 UI/mL (2%).

Devem ser atingidos níveis de FvW:RCo > 0,6 UI/mL (60%) e de FVIII:C > 0,4 UI/mL (40%).

Em geral, são recomendados 40-80 UI/kg de fator de von Willebrand (FvW:RCo) e 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal para obter a hemostasia.

Pode ser necessária uma dose inicial de 80 UI/kg de fator de von Willebrand, especialmente em pacientes com doença de von Willebrand tipo 3, onde a manutenção de níveis adequados pode exigir doses maiores que para os outros tipos de doença de von Willebrand.

a.1) Prevenção da hemorragia no caso de cirurgia ou de trauma grave

Para a prevenção de sangramento excessivo durante ou após a cirurgia, a administração de **Haemate® P** deve ser iniciada 1 a 2 horas antes do procedimento cirúrgico. Uma dose apropriada deve ser readministrada a cada 12-24 horas. A dose e a duração do tratamento dependem da condição clínica do paciente, do tipo e da gravidade do sangramento e dos níveis de FvW:RCo e FVIII:C. Ao utilizar um medicamento a base de fator de coagulação contendo fator de von Willebrand, o médico deve estar ciente de que o tratamento prolongado pode causar um aumento excessivo de FVIII:C. Após 24-48 horas de tratamento, recomenda-se considerar a redução da dose e/ou aumentar o intervalo entre as administrações a fim de evitar um aumento não controlado de FVIII:C.

a.2) Uso em crianças

A dose para crianças é baseada no peso corpóreo e, em geral, segue a mesma recomendação de dose para adultos. A frequência da administração deve ser sempre orientada para a eficácia clínica no caso em particular.

b) Hemofilia A

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII de coagulação, da localização e extensão da hemorragia e das condições clínicas do paciente.

É importante calcular a dose utilizando o número de unidades de FVIII:C especificado.

O número de unidades de fator VIII de coagulação é expresso em Unidades Internacionais, as quais estão relacionadas ao padrão da OMS para os produtos à base de fator de coagulação. A atividade de FVIII no plasma é expressa em porcentagem (em relação ao plasma humano normal) ou em UI (em relação a um Padrão Internacional para FVIII no plasma).

Uma unidade internacional de atividade de fator VIII de coagulação é equivalente à quantidade de fator VIII de coagulação encontrada em 1 mL de plasma humano normal.

b.1) Tratamento sob demanda

O cálculo da dose requerida de fator VIII de coagulação é baseado na constatação empírica de que 1 UI de fator VIII de coagulação por kg de peso corpóreo eleva a atividade plasmática do fator VIII de coagulação em cerca de 2% da atividade normal (2UI/dL). A dose requerida é determinada pela seguinte fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corpóreo (kg)} \times \text{aumento desejado de fator VIII de coagulação (\% ou UI/dL)} \times 0,5$$

A quantidade a ser administrada e a frequência das aplicações deverão sempre ser orientadas para a eficácia clínica, em casos individuais.

Nos eventos hemorrágicos mostrados a seguir, não se deve permitir que o nível de atividade do fator VIII de coagulação caia abaixo do nível de atividade plasmática de referência (expresso em porcentagem do valor normal ou UI/dL) durante o período correspondente. A tabela a seguir pode ser usada como orientação da dose para os episódios de sangramento e para o uso em cirurgia.

Grau de hemorragia / tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII de coagulação necessário (% ou UI/dL)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia		
Hemartrose inicial, sangramento muscular ou oral	20-40	Repetir a cada 12-24 horas. Pelo menos 1 dia, até a resolução do sangramento, conforme indicado pela dor, ou até a cicatrização.
Hemartrose, sangramento muscular ou oral mais extensos	30-60	Repetir a infusão a cada 12-24 horas por 3-4 dias ou mais, até que a dor e a incapacidade aguda sejam resolvidas.
Hemorragias com risco de vida	60-100	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até o desaparecimento do risco.
Cirurgia		
Cirurgia de pequeno porte, incluindo extração dentária	30-60	Repetir a cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até a cicatrização.
Cirurgia de grande porte	80-100 (pré e pós-operatório)	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até a cicatrização adequada da ferida e, depois, durante pelo menos mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de coagulação de 30%-60% (UI/dL).

b.2) Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo de hemorragias em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são 20 a 40 UI de fator VIII:C por kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes mais jovens, pode ser necessário diminuir o intervalo entre as doses ou aumentar as doses.

Durante o curso do tratamento, recomenda-se determinar os níveis de fator VIII de coagulação como guia para a determinação da dose a ser administrada e para a frequência das infusões. No caso particular de intervenções cirúrgicas maiores, o monitoramento preciso da terapia de substituição através da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático) é indispensável. A resposta ao fator VIII de coagulação pode variar entre os pacientes, atingindo níveis diferentes de recuperação “in vivo” e demonstrando meias-vidas diferentes. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII de coagulação (ver item 5. **Advertências e Precauções**).

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de **Haemate® P** em pacientes não tratados previamente não foram estabelecidas.

População pediátrica

Não há dados disponíveis de estudos clínicos em relação à posologia de **Haemate® P** para crianças.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas a seguir são baseadas em experiência após o início da comercialização.

Resumo do perfil de segurança

Durante o tratamento com **Haemate® P** em adultos e adolescentes, as seguintes reações adversas podem ocorrer:

Hipersensibilidade ou reação alérgica, eventos tromboembólicos e febre. Além disso, os pacientes podem desenvolver inibidores para o fator VIII de coagulação e para o fator de von Willebrand.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela a seguir está de acordo com o órgão de sistema de classificação MedDRA. São utilizadas as seguintes categorias de frequência:

Muito comum: $\geq 1/10$; Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$; Incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$; Rara: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$; Muito rara: $< 1/10.000$; Desconhecida: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Classificação de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reação adversa	Frequência
Transtornos do sistema hematológico e linfático	Hipervolemia Hemólise Inibição do FvW Inibição do FVIII	Desconhecida Desconhecida Muito rara Muito rara
Transtornos gerais e condições no local de aplicação	Febre	Muito rara
Transtornos do sistema imunológico	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Muito rara
Transtornos do sistema vascular	Trombose Eventos tromboembólicos	Muito rara Muito rara

Descrição das reações adversas selecionadas

Transtornos do sistema hematológico e linfático: quando doses muito grandes ou repetidas frequentemente são necessárias ou quando estão presentes inibidores ou quando cuidado pré e pós-cirúrgico está envolvido, todos os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de hipervolemia. Além disso, aqueles pacientes com grupos sanguíneos A, B e AB devem ser monitorados quanto aos sinais de hemólise intravascular e/ou de valores decrescentes do hematócrito.

Transtornos gerais e condições no local de aplicação: em ocasiões muito raras foi observada febre.

Transtornos do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimação e dor aguda no local de infusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleia,

erupções da pele, hipotensão, letargia, náusea, inquietação, taquicardia, sensação de pressão no tórax, formigamento, vômito, respiração ofegante) foram observadas muito raramente e, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

- Doença de von Willebrand

Transtornos do sistema hematológico e linfático: muito raramente, os pacientes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator de von Willebrand. Se isso ocorrer, o resultado será uma resposta clínica inadequada. Esses anticorpos são precipitantes e podem ocorrer concomitantemente com reações anafiláticas. Portanto, os pacientes apresentando reação anafilática devem ser avaliados quanto à presença de um inibidor. Em tais casos recomenda-se que seja contatado um centro especializado em hemofilia.

Transtornos do sistema vascular: muito raramente, existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos/tromboembólicos (incluindo embolia pulmonar).

Em pacientes recebendo medicamentos contendo fator de von Willebrand, os níveis plasmáticos elevados de FVIII:C por tempo prolongado podem aumentar o risco de eventos trombóticos (ver o item 5.

Advertências e Precauções).

- Hemofilia A

Transtornos do sistema hematológico e linfático: os pacientes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator VIII de coagulação. Se isso ocorrer haverá uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contatado um centro especializado em hemofilia.

Ver o item 5. **Advertências e Precauções** para informações sobre a segurança relacionada a agentes transmissíveis.

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas esperadas em crianças são as mesmas esperadas para adultos.

Relatos de suspeitas de reações adversas

Relatos de suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento são importantes. Eles permitem o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados sintomas de superdose após a administração de fator de von Willebrand e de fator VIII de coagulação. No entanto, o risco de trombose não pode ser excluído no caso de dose extremamente alta, especialmente de medicamento a base de fator de von Willebrand com alto teor de fator VIII de coagulação.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0151.0106

Produzido por: **CSL Behring GmbH**
Marburg - Alemanha

Importado e Registrado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**
Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32
CEP 04547-004 – São Paulo – SP
CNPJ 62.969.589/0001-98



USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
USO SOB PRESCRIÇÃO
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

CCDS_v15.0_V1



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2013	0242079/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2013	0079311/13-6	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	25/03/2013	Apresentações Dizeres legais	VP/VPS	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
16/10/2013	0871204/13-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA OBS: Submissão da versão adequada da bula.	NA	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
03/06/2015	0494243/15-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	500/1200 UI
27/10/2016	2432341/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
16/01/2017	0081221/17-8	10456 - PRODUTO	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição	VP/VPS	500/1200 UI e 1000/2400 UI

		BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							
09/08/2018	0789465/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	Apresentação Composição O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? / Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
05/10/2018	0967808/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição Como este medicamento funciona? Posologia e modo de usar	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
01/02/2019	0101695/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2018	0249003/18-0	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula	27/12/2018	Composição Como este medicamento funciona? Resultados de eficácia Advertências e precauções Posologia e modo de usar	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
26/11/2020	4173902/20-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI

14/04/2021	1428059/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2020	1777205/20-2	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	15/03/2021	Apresentações Composição Advertências e precauções / O que devo saber antes de usar este medicamento? Cuidados de armazenamento do medicamento / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Posologia e Modo de Usar / Como devo usar este medicamento? Reações adversas / Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI
11/04/2024	0462103/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	0713788/23-5	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	11/03/2024	Apresentações 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI

10/10/2024	1396547/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/10/2024	1388418/24-2	11980 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 68. Exclusão de uma embalagem - Menor (*)	NA	Dizeres legais Apresentações Composição 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI
03/09/2025	1175390/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/12/2024	1671059/24-2	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	04/08/2025	Composição 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações Adversas	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI
19/12/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Sem alterações. (Ressubmissão)	VP/VPS Institucional	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI