

Anexo A
Folha de rosto para a bula

Haemate[®]

CSL Behring
Pó liófilo injetável
250 UI/ 600 UI, 500 UI/ 1.200 UI, 1.000 UI/ 2.400 UI

Haemate® P

fator VIII de coagulação

fator de von Willebrand

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável

HAEMATE® P 250 UI/ 600 UI: Embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de fator VIII de coagulação e 600 UI de fator de von Willebrand, 1 frasco-ampola com 5 mL de diluente, acompanhado de 1 dispositivo de transferência.

HAEMATE® P 250 UI/ 600 UI: Embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de fator VIII de coagulação e 600 UI de fator de von Willebrand, 1 frasco-ampola com 5 mL de diluente, acompanhado de 1 dispositivo de transferência com filtro.

HAEMATE® P 500 UI/ 1.200 UI: Embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de fator VIII de coagulação e 1.200 UI de fator de von Willebrand, 1 frasco-ampola com 10 mL de diluente, acompanhado de 1 dispositivo de transferência.

HAEMATE® P 500 UI/ 1.200 UI: Embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de fator VIII de coagulação e 1.200 UI de fator de von Willebrand, 1 frasco-ampola com 10 mL de diluente, acompanhado de 1 dispositivo de transferência com filtro.

HAEMATE® P 1.000 UI/ 2.400 UI: Embalagem com 1 frasco-ampola de 1.000 UI de fator VIII de coagulação e 2.400 UI de fator de von Willebrand, 1 frasco-ampola com 15 mL de diluente, acompanhado de 1 dispositivo de transferência.

HAEMATE® P 1.000 UI/ 2.400 UI: Embalagem com 1 frasco-ampola de 1.000 UI de fator VIII de coagulação e 2.400 UI de fator de von Willebrand, 1 frasco-ampola com 15 mL de diluente, acompanhado de 1 dispositivo de transferência com filtro.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

| | HAEMATE® P 250 UI/ 600 UI | HAEMATE® P 500 UI/ 1.200 UI | HAEMATE® P 1.000 UI/ 2.400 UI |
|-------------------|--------------------------------------|--|--|
| Atividade FVIII:C | 250 UI* | 500 UI* | 1.000 UI* |
| Atividade FvW:RCo | 600 UI** | 1.200 UI** | 2.400 UI** |
| Proteína total | 50-110 mg | 100-220 mg | 200-440 mg |

*Atividade do Fator VIII de coagulação

** Atividade do Fator de von Willebrand cofator de ristocetina

Excipientes: albumina humana, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio e água para injetáveis.

Cada mL da solução reconstituída contém:

| Componente | HAEMATE® P 250 UI/600 UI | HAEMATE® P 500 UI/1.200 UI | HAEMATE® P 1.000 UI/2.400 UI |
|-------------------|---|---|---|
| Atividade FVIII:C | 50 UI/mL | 50 UI/mL | 66,6 UI/mL |
| Atividade FvW:RCO | 120 UI/mL | 120 UI/mL | 160 UI/mL |

A atividade específica de **HAEMATE® P** é aproximadamente 3-17 UI de FvW:RCO/mg de proteína.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

HAEMATE® P é indicado para:

Doença de von Willebrand:

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

Hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII):

Profilaxia e tratamento de hemorragias.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

HAEMATE® P é uma terapia de substituição. A eficácia do produto está baseada na adequada reposição da deficiência do fator VIII de coagulação e fator de von Willebrand, levando à normalização da coagulação.

Referências:

- Clinical study of Humate-P for serious life- or limb-threatening bleeding or emergency surgery in subjects with von Willebrand's disease. Blood (2000) 96 (11) 48 a, Blood (2000) 96 (11) 567a Hemophilia (2000) 6, 227
- Safety and efficacy of Haemate P in Canadian patients with von Willebrand's disease. Hemophilia (1998) 4 (Suppl. 3) 33-39.
- FUKUI, H. et al.: Hemostatic effect of a heat-treated factor VIII concentrate (Haemate P) in von Willebrand's disease. Blut (1988) 56: 171-178.

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, o FvW tem ação mediadora na adesão das plaquetas aos sítios de lesão vascular e desempenha um papel principal 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, sabidamente, amplamente dependente do alto conteúdo de multímeros de alto peso molecular do FvW.
- O FvW produz correção tardia da deficiência de FVIII 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.

Com isso, a administração de FvW puro (medicamento contendo FvW e 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

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

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

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

O fator VIII 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 uma 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), 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

Após a injeção intravenosa há um aumento rápido da atividade do FVIII no plasma (FVIII:C), seguido por uma diminuição rápida na atividade e uma taxa de diminuição subsequente mais lenta. Os estudos em pacientes com hemofilia A demonstraram uma mediana de meia-vida de 12,6 horas (intervalo: 5,0 a 27,7 horas). Uma mediana geral de recuperação *in vivo* do FVIII de 1,73 UI/dL por UI/kg (intervalo: 0,5 a 4,13) foi obtida. 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).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Deve-se ter cautela em pacientes com reações alérgicas conhecidas aos componentes do produto.

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

Não há contraindicação relativa à faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Como para qualquer infusão intravenosa de uma proteína derivada do plasma, é possível a ocorrência de reações de hipersensibilidade do tipo alérgica. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais iniciais de reações de hipersensibilidade incluindo erupções da pele, urticária generalizada, sensação de pressão no tórax, respiração ofegante, hipotensão e anafilaxia. Se esses sintomas ocorrerem, o uso do produto deve ser descontinuado imediatamente. Na presença de choque o tratamento padrão deve ser adotado.

HAEMATE® P contém até 70 mg de sódio por 1.000 UI e isso deve ser levado em consideração ao tratar pacientes em dieta com restrição de sal.

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou de plasma humanos incluem a seleção de doadores, a triagem de doações individuais e *pool* de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação efetivas para a inativação/ remoção de vírus. Apesar disso, quando medicamentos hemoderivados são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isso se aplica também aos vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para os vírus envelopados, tais como HIV, HBV e HCV e para o vírus não-envelopado HAV.

As medidas adotadas podem ter valor limitado contra alguns vírus não-envelopados, tais como o parvovírus B19.

A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave para gestantes (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou com eritropoiese aumentada (por exemplo: anemia hemolítica).

A vacinação apropriada (hepatite A e B) deve ser considerada em pacientes que recebem produtos derivados do plasma humano de forma regular/ repetida.

Recomenda-se fortemente que o nome do paciente e o nº do lote de **HAEMATE® P** sejam registrados, toda vez que o medicamento for administrado, a fim de manter uma ligação entre o paciente e o lote do medicamento.

Doença de von Willebrand:

Existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos, incluindo 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 sob risco 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 que o tratamento contínuo pode causar uma elevação excessiva no nível de FVIII:C. Os níveis plasmáticos de FVIII:C devem ser monitorados em pacientes recebendo medicamentos a base de fator de von Willebrand que contém fator VIII, 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. A presença de tais inibidores se manifestará na forma de uma resposta clínica insuficiente, levando a sangramento contínuo. 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 altos de inibidores, o tratamento pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

Hemofilia A:

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII 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 anti-hemofílico, e o risco é maior dentro dos primeiros 20 dias de exposição. Raramente, os inibidores podem se desenvolver após os primeiros 100 dias de exposição. Os pacientes tratados com o fator VIII de coagulação devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de inibidores através da observação clínica e de exames de laboratório. Em pacientes com níveis altos de inibidores, o tratamento pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. (veja **Reações Adversas**).

Uso na gravidez e lactação:

Categoria C de risco na gravidez: Não foram conduzidos estudos de reprodução com **HAEMATE® P** em animais. Devido à ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, não há experiência com o uso de fator VIII durante a gestação e a amamentação. A situação é diferente na doença de von Willebrand devido à 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. Portanto, o fator de von Willebrand e o fator VIII devem ser usados durante a gravidez e a amamentação apenas se forem claramente indicados.

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

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:

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o presente momento, são desconhecidas interações de **HAEMATE® P** com outros agentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

HAEMATE® P deve ser conservado em sua embalagem original na temperatura entre 2 °C e 8 °C e ao abrigo da luz, podendo também ser armazenado à temperatura ambiente, mas não acima de 30°C, por até no máximo seis meses durante o seu prazo de validade. Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado. **Após a reconstituição a solução deve ser usada imediatamente. Caso isto não ocorra, a solução reconstituída pode ser mantida à temperatura ambiente por até 8 horas (não colocar na geladeira).**

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.

A solução reconstituída deve ser 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**

Reconstituir o produto conforme as instruções a seguir. A solução reconstituída deve ser aquecida à temperatura ambiente ou à 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 grandes quantidades do fator tiverem que ser administradas, isso também pode ser feito por infusão. Para tal, é só 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 (veja **Advertências e Precauções**).

▪ **Instruções gerais**


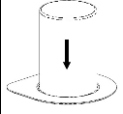
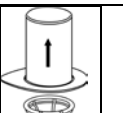
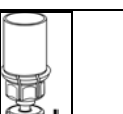
Todo material não utilizado deve ser descartado de forma adequada.

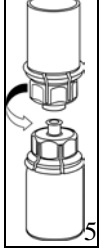
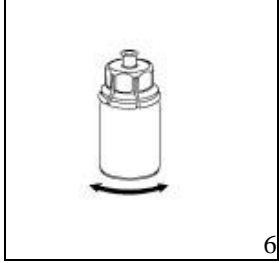
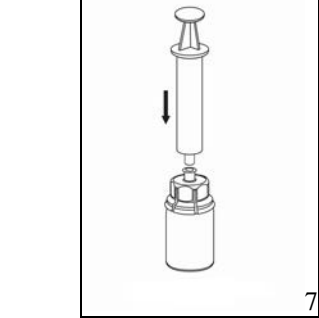

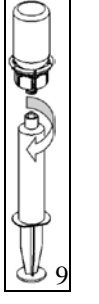
A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração/aspiração o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Mesmo quando as instruções para a reconstituição são corretamente seguidas, não é raro observar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

▪ Reconstituição

- Deixar o diluente atingir a temperatura ambiente.
- Assegurar que as tampas *flip-off* dos frascos do produto e do diluente foram retiradas, as tampas de borracha foram tratadas com solução antisséptica e secas antes da abertura da embalagem do dispositivo de transferência (Mix2Vial).

| | |
|--|--|
|  <p>1</p> | <p>1. Abra a embalagem do Mix2Vial retirando a tampa selo. Não remova o Mix2Vial do <i>blister</i>!</p> |
|  <p>2</p> | <p>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 (<i>blister</i>) e empurre a ponta da cânula do adaptador azul para baixo através da tampa do frasco do diluente.</p> |
|  <p>3</p> | <p>3. Remova cuidadosamente a embalagem <i>blister</i> do conjunto Mix2Vial segurando na borda e puxando verticalmente para cima. Assegurar que somente a embalagem <i>blister</i> seja retirada e não o conjunto Mix2Vial.</p> |
|  <p>4</p> | <p>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.</p> |

| | | |
|---|--|---|
|  | | <p>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.</p> |
|  | | <p>6. Gire suavemente o frasco do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.</p> |
|  | | <p>7. Puxe o ar em uma seringa vazia e estéril. Enquanto o frasco do produto estiver na posição vertical, junte a seringa ao conector Luer Lock do Mix2Vial. Injete o ar no frasco do produto.</p> |
|  | | <p>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.</p> |
|  | | <p>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.</p> |

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 (ver item **Método de administração**), garantindo que não entre sangue na seringa com o produto.

Posologia:

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

▪ Doença de von Willebrand

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

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

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

Uma dose inicial de 80 UI/kg de fator de von Willebrand pode ser necessária, 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.

- 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 FvW e contendo FVIII, o médico deve estar ciente 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.

- 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.

▪ Hemofilia A

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

O número de unidades de FVIII é expresso em Unidades Internacionais, as quais estão relacionadas ao padrão da OMS para os produtos a base de FVIII. 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 é equivalente à quantidade de fator VIII encontrada em 1 mL de plasma humano normal.

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

Unidades requeridas = peso corpóreo (kg) x aumento desejado de FVIII (% ou UI/dL) x 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 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 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 30%-60% (UI/dL). |

Durante o curso do tratamento, recomenda-se determinar os níveis de FVIII 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 FVIII pode variar entre os pacientes, atingindo níveis diferentes de recuperação *in vivo* e demonstrando meias-vidas diferentes.

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.

Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores do FVIII. Se os níveis esperados de atividade plasmática do FVIII não forem alcançados ou se o sangramento não for controlado com uma dose adequada, deve-se determinar se há presença de inibidor de FVIII. Em pacientes com alto nível de inibidores, o tratamento com FVIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser

consideradas. A conduta no tratamento desses pacientes deve ser determinada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir são baseadas na experiência pós-comercialização. São usadas 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.

| Local | 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 |

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 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, cefaléia, 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 levando ao sangramento contínuo. 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 (veja **Advertências e Precauções**).

▪ Hemofilia A

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

A experiência de estudos clínicos com **HAEMATE® P** em pacientes não tratados previamente é muito limitada. Portanto, não é possível fornecer números válidos sobre a incidência de inibidores específicos clinicamente relevantes.

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados sintomas de superdose após a administração de fator de von Willebrand e de fator VIII. 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.

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

DIZERES LEGAIS

MS .0151.0106

Farm. Resp.: Ulisses Soares de JesusCRF-SP 67.021

Fabricado por:

CSL Behring GmbH

Marburg – Alemanha

Importado por:

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Olímpíadas, 194 – 5º andar

CEP: 04551-000 – São Paulo – SP

Brasil

CNPJ 62.969.589/0001-98

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 600 88 10

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B**Histórico de alteração para a bula**

| Número do expediente | Nome do assunto | Data da notificação/petição | Data de aprovação da petição | Itens alterados |
|-----------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 0079311/13-6 | PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula | 31/01/2013 | 25/03/2013 | APRESENTAÇÕES, DIZERES LEGAIS |