

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 injeção.

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 AOS PACIENTES

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

HAEMATE® P é indicado para:

Doença de von Willebrand:

Profilaxia (prevenção) e tratamento de hemorragias ou sangramento em cirurgias causados pela falta de fator de von Willebrand no paciente, quando o tratamento somente com desmopressina não for eficaz ou não for indicado.

Hemofilia A (deficiência congênita, ou seja, desde o nascimento, do fator VIII):

Profilaxia (prevenção) e tratamento de hemorragias causados pela falta de fator VIII no paciente.

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Fator de von Willebrand: HAEMATE® P comporta-se da mesma maneira que o fator de von Willebrand (FvW) presente no corpo humano de pessoas sadias.

Além de agir como uma proteína de proteção do fator VIII, o FvW tem ação na adesão das plaquetas aos locais de lesão dos vasos e tem papel principal na agregação das plaquetas.

A administração de preparações a base de FvW contendo FVIII:C (fator VIII funcional) 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 presente no corpo humano de pessoas sadias.

O complexo fator VIII/fator de von Willebrand consiste 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, em que o paciente apresenta níveis menores de FVIII, causando hemorragia profusa nas articulações, músculos ou órgãos internos, espontaneamente ou como resultado de traumatismo accidental 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.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar o medicamento se tiver alergia a algum componente do produto.

Informe seu médico se você tiver alergia a algum medicamento ou alimento.

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

Não há contraindicação relativa à faixa etária.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais:

Você deve ter um cuidado especial com HAEMATE® P:

- Em caso de reações do tipo alérgica ou anafilática (uma reação alérgica grave que causa tontura ou dificuldade de respiração). Como para qualquer infusão intravenosa de uma proteína, é possível a ocorrência de reações de hipersensibilidade do tipo alérgica. Avise seu médico se apresentar sinais de reações alérgicas, como erupções da pele, urticária generalizada, sensação de pressão no tórax, respiração ofegante, pressão baixa e anafilaxia anafilática (uma reação alérgica grave que causa tontura ou dificuldade de respiração). **Se esses sintomas ocorrerem, seu médico irá interromper imediatamente o uso do produto.** Na presença de choque, o tratamento padrão será adotado.
- Se for observada a formação de inibidores (anticorpos neutralizantes), o que significa que a aplicação do fator de coagulação não será efetiva e o tratamento não terá sucesso.

Hemofilia A:

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicações conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Em geral, esses inibidores são imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII. 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 serão 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 item 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?).

Doença de von Willebrand:

Existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos (risco de formação e migração de coágulos para o sistema vascular arterial/venoso com potencial impacto em órgãos), incluindo embolia pulmonar,

particularmente em pacientes com fatores de risco conhecidos (por exemplo, períodos próximos à procedimentos cirúrgicos em que não foi feita prevenção contra tromboembolia, situações sem mobilização precoce, obesidade, superdose, câncer). Portanto, seu médico irá monitorar se você apresenta sinais de trombose. A profilaxia contra a tromboembolia venosa deve ser instituída de acordo com as recomendações vigentes.

O tratamento contínuo com o fator de von Willebrand pode causar uma elevação excessiva no nível de FVIII:C. Deste modo, seu médico irá monitorar seus níveis plasmáticos de FVIII:C.

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 ao 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.

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

Segurança Viral:

Quando medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, algumas medidas são tomadas para prevenir risco de transmissão por agentes infecciosos:

- seleção cuidadosa dos doadores de sangue e plasma;
- teste de cada doação e dos conjuntos de plasma para sinais de vírus e infecções;
- inclusão de procedimentos no processo de fabricação para inativação e eliminação de vírus.

Apesar dessas medidas, quando medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também inclui vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

Essas medidas são consideradas eficazes para vírus como da AIDS, hepatite A, B e C. Essas medidas podem ter valor limitado contra o parvovírus B19.

A infecção com parvovírus pode ser séria em grávidas (infecção do bebê) e para indivíduos imunodeficientes ou com um aumento da produção de células vermelhas do sangue devido a alguns tipos de anemia (ex. anemia hemolítica).

Se você recebe produtos derivados do plasma humano de forma regular, seu médico poderá indicar sua vacinação contra a hepatite A e B.

É recomendado que toda vez que você utilize **HAEMATE® P**, seu médico anote seu nome e o número do lote do medicamento.

Uso na gravidez e lactação:

Informe seu médico se você estiver grávida ou amamentando.

Estudos de reprodução com **HAEMATE® P** em animais não foram realizados. Não há experiência com o uso de fator VIII durante a gestação e a amamentação, pois a ocorrência de hemofilia A em mulheres, é rara.

Em relação à doença de von Willebrand, 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** em idosos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:

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

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

HAEMATE® P deve ser conservado em sua embalagem original na temperatura entre 2 °C e 8 °C (geladeira) 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar:

■ Método de administração

O profissional da saúde irá reconstituir o produto conforme as instruções do item “Reconstituição”.

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, o produto reconstituído deve ser transferido para um sistema de infusão apropriado.

A velocidade de injeção ou de infusão não deve exceder 4 mL por minuto. Seu médico irá observar se você apresentará alguma reação durante a injeção/infusão. Se for observada qualquer reação que possa estar relacionada com a administração de **HAE-MATE® P**, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou a aplicação deve ser interrompida (veja 2. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

▪ Instruções gerais

Todo material não utilizado deve ser descartado de forma adequada.

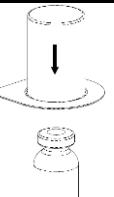
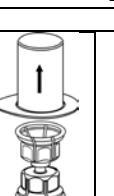
A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração/aspiração o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação.

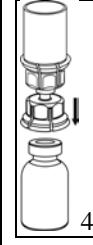
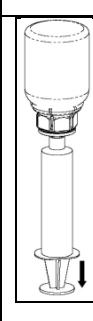
Mesmo quando as instruções para a reconstituição são corretamente seguidas, não é raro observar a presença de alguns flocos ou partículas. O filtro incluído no dispositivo de transferência (Mix2Vial) remove completamente essas partículas. A filtração não influencia o cálculo da dose. Não usar soluções visivelmente turvas ou soluções que ainda contenham flocos ou partículas após a filtração.

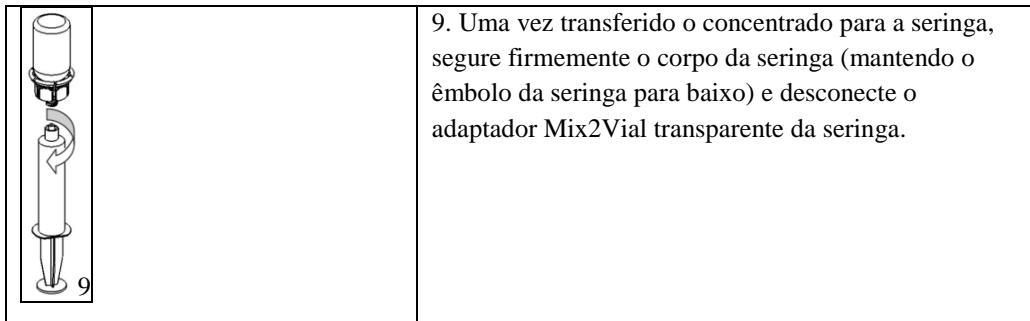
A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas.

▪ 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).

	1. Abra a embalagem do Mix2Vial retirando a tampa selo. Não remova o Mix2Vial do <i>blister</i> !
	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.
	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.

 4	<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>
 5	<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>
 6	<p>6. Gire suavemente o frasco do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.</p>
 7	<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>
 8	<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>



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. A solução deve ser administrada 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 que os níveis de FVIII sejam determinados 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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, **HAEMATE® P** pode causar efeitos adversos, embora nem todas as pessoas os apresentem.

Informe imediatamente seu médico se algum efeito adverso ocorra, mesmo que não listado nessa bula.

- **Sistema hematológico (sangue) 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.
- **Sistema imunológico:** reações de hipersensibilidade ou alérgicas foram observadas muito raramente e, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque). Essas reações podem incluir sintomas como: angioedema, queimação e ardor no local de infusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, urticária, pressão baixa, letargia, náusea, inquietação, aumento dos batimentos do coração, aperto no peito, formigamento, vômito, respiração ofegante.

Doença de von Willebrand

- **Sistema hematológico (sangue) e linfático:** muito raramente, os pacientes com doença de von Willebrand podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator de von Willebrand. Se isso ocorrer, o resultado será uma resposta clínica não adequada, levando ao sangramento contínuo. Isso ocorre principalmente em pacientes com uma forma específica da Doença de von Willebrand, o tipo 3. Esses anticorpos são precipitantes e podem ocorrer concomitantemente com reações anafiláticas. Portanto, se você apresentar reação anafilática, seu médico irá avaliar se você apresenta um inibidor. Nesses casos, recomenda-se que seja contatado um centro especializado em hemofilia.
- **Sistema vascular (sangue):** muito raramente, existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos/tromboembólicos (risco de formação e migração de coágulos para o sistema vascular arterial/venoso com potencial impacto em órgãos), 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

- **Sistema hematológico (sangue) 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 contratado 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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS1.0151.0106

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 Olimpíadas, 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