

**Beriplex® P/N**  
**(concentrado de complexo protrombínico)**

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**  
**Pó liofilizado para solução injetável + diluente + 1 dispositivo**  
**de transferência com filtro**  
**500 UI**

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Beriplex® P/N**

concentrado de complexo protrombínico

**APRESENTAÇÃO**

**Beriplex® P/N 500 UI:** embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola de diluente com 20 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro.

**VIA INTRAVENOSA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Princípios ativos	Conteúdo após reconstituição (UI / ml)	Beriplex® P/N 500 UI Conteúdo por frasco (UI)
Fator II de coagulação	20 – 48	400 – 960
Fator VII de coagulação	10 – 25	200 – 500
Fator IX de coagulação	20 – 31	400 – 620
Fator X de coagulação	22 – 60	440 – 1.200
Proteína C	15 – 45	300 – 900
Proteína S	12 – 38	240 – 760

O teor de proteína total é de 6 - 14 mg/ml de solução reconstituída.

A atividade específica do fator IX é de 2,5 UI/mg de proteína total.

As atividades de todos os fatores de coagulação, bem como das proteínas C e S (antígeno) foram testadas de acordo com os padrões internacionais atuais válidos da OMS.

**Excipientes**

Pó: heparina, albumina humana, antitrombina III, cloreto de sódio, citrato de sódio e HCl ou NaOH (em pequenas quantidades para ajuste de pH).

Diluente: água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

- Tratamento e profilaxia perioperatória de hemorragias na deficiência adquirida de fatores de coagulação do complexo protrombínico, tais como a deficiência causada pelo tratamento com antagonistas da vitamina K, ou em caso de superdose de antagonistas da vitamina K, quando uma correção rápida da deficiência for necessária.
- Tratamento e profilaxia perioperatória de hemorragias na deficiência congênita de qualquer um dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, quando produtos de fator de coagulação purificados específicos não estão disponíveis.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Beriplex® P/N** é uma terapia de substituição. A eficácia do produto está baseada na adequada reposição dos fatores da coagulação ausentes, levando à normalização da coagulação.

### Referências Bibliográficas

- PINDUR G; MÖRSDORF S. The Use of Prothrombin Complex Concentrates in the Treatment of Hemorrhages Induced by Oral Anticoagulation. **Thrombosis Research** 95 (1999) S57–S61.
- Efficacy and tolerance of Prothrombin Concentrate P/N in coagulation disorder with acquired deficiency in coagulation factors II, VII, IX and X. **Blood** (1998) 92 Suppl 1 (2 of 2) Abstract No. A 3435, A 3452.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

Os fatores de coagulação II, VII, IX e X, que são sintetizados no fígado com a ajuda da vitamina K, são comumente chamados de complexo protrombínico. Além dos fatores de coagulação, **Beriplex® P/N** contém proteína C e proteína S, inibidores da coagulação dependentes da vitamina K.

O fator VII é o zimogênio do fator VIIa serino-protease ativo, pelo qual a via extrínseca da coagulação sanguínea é iniciada. O complexo fator de tromboplastina tecidual-fator VIIa ativa os fatores de coagulação IX e X, de modo que os fatores IXa e Xa são formados. Com a ativação posterior da cascata de coagulação, a protrombina (fator II) é ativada e transformada em trombina. Pela ação da trombina, o fibrinogênio é convertido em fibrina, que resulta na formação de coágulos. A geração normal de trombina também é de vital importância para a função plaquetária, como parte da hemostasia primária.

A deficiência grave isolada do fator VII leva à formação reduzida de trombina e a uma tendência ao sangramento devido à formação prejudicada de fibrina e comprometimento da hemostasia primária. A deficiência isolada do fator IX é uma das hemofilias clássicas (hemofilia B). A deficiência isolada do fator II ou fator X é muito rara, mas na forma grave causa uma tendência ao sangramento semelhante àquela observada na hemofilia clássica.

Os outros componentes, os inibidores da coagulação, proteína C e proteína S, também são sintetizados no fígado. A atividade biológica da proteína C é reforçada pelo cofator da proteína S.

A proteína C ativada inibe a coagulação pela inativação dos fatores de coagulação Va e VIIIa. A proteína S como cofator da proteína C auxilia a inativação da coagulação. A deficiência de proteína C está associada com um risco aumentado de trombose.

A deficiência adquirida de fatores da coagulação dependentes de vitamina K ocorre durante o tratamento com antagonistas da vitamina K. Se a deficiência torna-se grave, o resultado é uma tendência hemorrágica grave, caracterizada por hemorragia retroperitoneal ou cerebral, ao invés de hemorragia muscular e articular. A insuficiência hepática grave também resulta em níveis significativamente reduzidos de fatores da coagulação dependentes de vitamina K e em uma tendência ao sangramento clinicamente relevante. No entanto, isto é muitas vezes complexo devido à presença simultânea de baixa coagulação intravascular, baixos níveis de plaquetas, deficiência de inibidores da coagulação e distúrbios da fibrinólise.

A administração do complexo protrombínico humano determina um aumento dos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e pode corrigir temporariamente o defeito de coagulação dos pacientes com deficiência de um ou vários desses fatores.

### Propriedades farmacocinéticas

A meia-vida plasmática está indicada a seguir (dados provenientes de um estudo clínico incluindo 15 voluntários sadios; valores medianos, intervalo):

Fator II:	60	(25 - 135) horas
Fator VII:	4	(2 - 9) horas

Fator IX:	17	(10 - 127) horas *
Fator X:	31	(17 - 44) horas
Proteína C:	47	(9 - 122) horas *
Proteína S:	49	(33 - 83) horas *

\* meia-vida terminal; modelo de dois compartimentos

**Beriplex® P/N** é distribuído e metabolizado no organismo da mesma forma que os fatores endógenos de coagulação II, VII, IX e X.

A administração intravenosa permite que a preparação fique disponível imediatamente. A biodisponibilidade é proporcional à dose administrada.

### Propriedades toxicológicas

**Beriplex® P/N** contém como componentes ativos os fatores do complexo protrombínico (fatores II, VII, IX e X). Estes são derivados do plasma humano e agem como constituintes endógenos do plasma.

Estudos de toxicidade de dose única, com o produto predecessor pasteurizado, mas não nanofiltrado, apresentaram toxicidade moderada em camundongos após administração de 200 UI/kg, a dose mais elevada testada. Estudos pré-clínicos com aplicações de dose repetida (toxicidade crônica, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva) não podem ser razoavelmente realizados em modelos animais convencionais, devido ao desenvolvimento de anticorpos após a aplicação de proteínas heterólogas humanas.

A tolerância local após administração intravenosa de **Beriplex® P/N** foi demonstrada em coelhos. Um estudo de neoantigenicidade com coelhos não mostrou nenhuma indicação de geração de um neoepítopo devido ao processo de pasteurização.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes do produto.

Risco de trombose, angina peitoral, infarto do miocárdio recente (exceção: hemorragias com risco à vida, após superdose de anticoagulantes orais e antes da indução de uma terapia fibrinolítica).

No caso de coagulação intravascular disseminada, as preparações de complexo protrombínico somente podem ser aplicadas após o término do estado consumptivo.

História conhecida de trombocitopenia induzida por heparina.

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A terapia deve ser acompanhada por um especialista com experiência no tratamento de distúrbios de coagulação.

Em pacientes com deficiência adquirida de fatores da coagulação dependentes de vitamina K (por exemplo, deficiência induzida pelo tratamento com antagonistas da vitamina K), **Beriplex® P/N** somente deve ser utilizado quando uma rápida correção dos níveis do complexo protrombínico for necessária, tal como hemorragias maiores ou cirurgia de emergência. Em outros casos, a redução da dose de antagonista da vitamina K e / ou a administração de vitamina K é geralmente suficiente.

Os pacientes em tratamento com um antagonista da vitamina K podem apresentar um estado hipercoagulável subjacente e a infusão do complexo protrombínico humano pode levar ao agravamento.

Na deficiência congênita de qualquer um dos fatores dependentes da vitamina K, deve-se utilizar, quando disponível, produtos contendo fatores de coagulação específicos.

Se reações do tipo alérgica ou anafilática ocorrerem, a administração de **Beriplex® P/N** deve ser interrompida imediatamente (por exemplo, interromper a injeção) e um tratamento adequado deve ser iniciado. Medidas terapêuticas dependem do tipo e da gravidade dos efeitos indesejáveis. Os padrões médicos atuais para o tratamento de choque devem ser observados.

Há um risco de trombose ou coagulação intravascular disseminada, quando os pacientes, com qualquer deficiência congênita ou adquirida, são tratados com complexo protrombínico humano particularmente com doses repetidas. O risco pode ser maior no tratamento da deficiência isolada do fator VII, uma vez que os outros fatores de coagulação dependentes de vitamina K, com meias-vidas longas, podem acumular-se a níveis consideravelmente mais elevados do que o normal. Os pacientes em tratamento com complexo protrombínico humano devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais ou sintomas de coagulação intravascular disseminada ou trombose.

Devido ao risco de complicações tromboembólicas, um acompanhamento minucioso deve ser realizado quando se administra **Beriplex® P/N** em pacientes com histórico de doença cardíaca coronária ou enfarte do miocárdio, em pacientes com doença hepática, em pacientes no pós-operatório, em recém-nascidos ou pacientes sob risco de eventos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada ou deficiência de inibidor simultânea. Em cada uma destas situações, o benefício potencial do tratamento com **Beriplex® P/N** deve ser ponderado contra o potencial risco de tais complicações. Em pacientes com coagulação intravascular disseminada e sepse, a substituição de antitrombina III deve ser considerada antes do tratamento com **Beriplex® P/N**.

Em pacientes com coagulação intravascular disseminada pode, sob certas circunstâncias, ser necessária a substituição dos fatores de coagulação do complexo protrombínico. Esta substituição pode, no entanto, somente ser realizada após o término do estado consumptivo (por exemplo, tratamento da causa subjacente, normalização persistente do nível de antitrombina III).

Quando **Beriplex® P/N** é utilizado para normalizar a deficiência da coagulação, a administração profilática de heparina deve ser considerada.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Beriplex® P/N** em caso de hemorragia perinatal devido à deficiência de vitamina K em recém-nascidos.

**Beriplex® P/N** contém até 343 mg de sódio (aproximadamente 15 mmol) por 100 mL. Isto deve ser levado em consideração no caso de pacientes com uma dieta controlada de sódio.

### **Gravidez e lactação**

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

A segurança de **Beriplex® P/N** para uso durante a gravidez e durante a lactação não foi estabelecida. Os estudos em animais não são adequados para avaliar a segurança em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Portanto, **Beriplex® P/N** deve ser usado durante a gravidez e lactação somente se claramente indicado.

### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e utilizar máquinas.

### **Segurança viral**

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e *pools* de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de produção eficazes na inativação / remoção de vírus. Apesar disto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma 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, como HIV, HBV, HCV e para o vírus não-envelopado HAV, e podem ser de valor limitado contra vírus não-envelopados como B19. A

infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave para mulheres grávidas (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (por exemplo, anemia hemolítica).

A vacinação adequada (hepatite A e B) geralmente deve ser considerada para pacientes que recebem regularmente/repetidamente produtos derivados do plasma humano.

É altamente recomendável que toda vez que **Beriplex® P/N** for administrado a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados, de forma a manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Os produtos contendo complexo protrombínico humano neutralizam o efeito do tratamento com antagonista da vitamina K, mas não são conhecidas interações com outros medicamentos.

Na realização de testes de coagulação, que são sensíveis à heparina, em pacientes sob tratamento com altas doses de complexo protrombínico humano, deve-se levar em conta a heparina presente no medicamento administrado.

**Beriplex® P/N** não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente não superior a 25 °C. Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem original, a fim de protegê-lo da luz. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

Após a reconstituição, do ponto de vista microbiológico e como **Beriplex® P/N** não contém conservantes, **o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente**. A estabilidade físico-química foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (máx. 25 °C). No entanto, **se não for administrado imediatamente, o armazenamento não deve exceder 8 horas em temperatura ambiente**.

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**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 de **Beriplex® P/N** é clara ou levemente opalescente. O produto não deve ser utilizado se a solução estiver turva ou apresentar depósito.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Posologia**

Apenas orientações gerais sobre a dose são dadas abaixo. O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de distúrbios de coagulação. A dose e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da doença, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do paciente.

A quantidade e a frequência de administração devem ser calculadas de modo individual para cada paciente. Os intervalos de dose devem ser adaptados às diferentes meias-vidas na circulação, dos respectivos fatores

de coagulação do complexo protrombínico. Os requisitos individuais da dose somente podem ser identificados com base em determinações regulares dos níveis plasmáticos individuais dos fatores de coagulação de interesse ou em testes gerais dos níveis do complexo protrombínico (Relação Normatizada Internacional - INR, teste rápido) e na monitorização contínua do estado clínico do paciente.

Em caso de grandes intervenções cirúrgicas, o acompanhamento preciso da terapêutica de substituição por meio de ensaios de coagulação é essencial (testes de fator de coagulação específico e/ou testes gerais para os níveis do complexo protrombínico).

A posologia e modo de administração em pacientes idosos (> 65 anos) são equivalentes às recomendações gerais.

**▪ Tratamento e profilaxia perioperatória de hemorragias durante a terapia com antagonista da vitamina K.**

A dose vai depender da INR antes do tratamento e da INR pretendida. Na tabela a seguir doses aproximadas (mL/kg de peso corporal do produto reconstituído e UI de fator IX/kg de peso corporal), necessárias para a normalização da INR (por exemplo,  $\leq 1,3$ ) em diferentes níveis da INR inicial são apresentadas.

INR inicial	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose aproximada em mL/kg de peso corporal	1	1,4	2
Dose aproximada em UI (fator IX)/kg de peso corporal	25	35	50

Recomenda-se que a dose única máxima não exceda 5.000 UI de fator IX.

A correção do distúrbio da hemostasia, induzido por antagonista da vitamina K, é alcançada, o mais tardar, 30 minutos após a injeção e permanecerá por cerca de 6 - 8 horas. No entanto, o efeito da vitamina K, se administrada simultaneamente, é geralmente obtido dentro de 4 - 6 horas. Desse modo, o tratamento repetido com o complexo protrombínico humano normalmente não é necessário quando a vitamina K tiver sido administrada.

Estas recomendações são baseadas em dados de estudos clínicos com um número limitado de indivíduos. A recuperação e a duração do efeito podem variar, portanto a monitorização da INR durante o tratamento é obrigatória.

**▪ Hemorragias e profilaxia perioperatória na deficiência congênita de qualquer um dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, quando produtos contendo fator de coagulação específicos não estão disponíveis.**

O cálculo da dose necessária de concentrado de complexo protrombínico é baseado em dados de estudos clínicos:

- Para a dose de 1 UI de fator IX por kg de peso corporal está prevista uma elevação da atividade do fator IX plasmático de 1,3% do valor normal (0,013 UI/ml).
- A dose de 1 UI de fator VII por kg de peso corporal eleva a atividade do fator VII plasmático em 1,7% do valor normal (0,017 UI/ml).
- A dose de 1 UI de fator II por kg de peso corporal eleva a atividade do fator II plasmático em 1,9% do valor normal (0,019 UI/ml).
- A dose de 1 UI de fator X por kg de peso corporal eleva a atividade do fator X plasmático em 1,8% do valor normal (0,018 UI/ml).

A dose de um fator específico administrado é expressa em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão da OMS, para cada fator. A atividade no plasma de um fator de coagulação específico é expressa em percentagem (em relação ao plasma normal) ou em Unidades Internacionais (em relação ao padrão internacional para o fator de coagulação específico).

Uma Unidade Internacional (UI) de uma atividade do fator de coagulação é equivalente à quantidade em 1 mL de plasma humano normal.

Por exemplo, o cálculo da dose necessária de fator X é baseado na constatação de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator X por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator X plasmático em 0,018 UI/ml.

A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso corporal [kg] x aumento desejado do fator X [UI/ml] x 56, onde 56 (mL/kg) é a recíproca da recuperação estimada.

Se a recuperação individual for conhecida, esse valor deve ser utilizado para o cálculo.

## Modo de usar

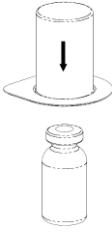
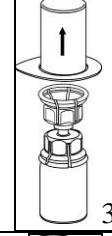
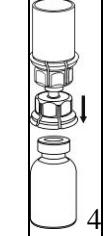
### ▪ Instruções gerais

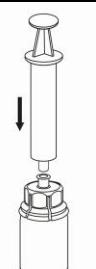
A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração/aspiração o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Não usar soluções turvas ou que apresentem depósito.

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

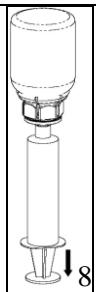
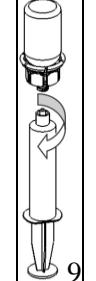
### ▪ Reconstituição

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	1. Abra a embalagem do Mix2Vial retirando a tampa selo.
		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 ( <i>blister</i> ) e empurre a ponta azul diretamente através da tampa de borracha do frasco do diluente.
		3	3. Remova cuidadosamente a embalagem <i>blister</i> do conjunto Mix2Vial. Assegurar que somente a embalagem <i>blister</i> 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 o adaptador transparente através da tampa de borracha 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 em duas partes. Descartar o frasco de diluente com o adaptador azul conectado.
	 6	6. Gire suavemente o frasco do produto 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 Luer Lock do Mix2Vial. Injeite o ar no frasco do produto.

#### ▪ Aspiração e aplicação

	 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 do Mix2Vial da seringa.

A solução reconstituída deve ser administrada por via intravenosa (não mais que 3 UI/kg/min., máx. 210 UI/min, aproximadamente 8 ml/min.).

Deve-se ter cuidado para que não entre sangue na seringa com o produto, pois há o risco do sangue coagular na seringa e coágulos de fibrina sejam, portanto, administrados ao paciente.

A solução reconstituída deve ser administrada por uma linha de infusão separada.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas seguintes estão baseadas na experiência pós-comercialização, bem como na literatura científica. As seguintes categorias padrão de frequência são usadas:

Muito comum:  $\geq 1/10$

Comum:  $\geq 1/100$  e  $<1/10$

Incomum:  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$

Raros:  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$

Muito raros:  $< 1/10.000$  (incluindo casos isolados relatados)

**Doenças renais e urinárias:** Foi relatada síndrome nefrótica em casos isolados após tentativa de indução de tolerância imunológica em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX e história de reação alérgica.

**Vasculopatias:** Existe o risco de episódios tromboembólicos após a administração do complexo protrombínico humano.

**Perturbações gerais e alterações no local de administração:** Em casos muito raros é observado o aumento da temperatura corporal.

**Doenças do sistema imunológico:** Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, ardor e dor no local da injeção, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, angina peitoral, zumbidos, vômitos ou chiado) foram muito raramente observadas em pacientes tratados com produtos contendo fator IX. Em alguns casos, estas reações progrediram para anafilaxia grave e estas ocorreram em estreita associação temporal com o desenvolvimento de inibidores do fator IX (ver item 5. Advertências e Precauções).

Se reações alérgicas/anafiláticas ocorrerem, a administração de **Beriplex® P/N** deve ser interrompida imediatamente (por exemplo, interromper a injeção) e um tratamento adequado deve ser iniciado (ver item 5. Advertências e Precauções).

O desenvolvimento de anticorpos contra um ou vários fatores do complexo protrombínico pode ocorrer em casos muito raros. Se esses inibidores ocorrerem, esta condição irá manifestar-se como uma má resposta clínica. Nesses casos, recomenda-se entrar em contato com um centro de hemofilia especializado.

Reações indesejáveis podem incluir o desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Os sinais característicos da TIH são uma queda na contagem de plaquetas  $> 50\%$  e / ou a ocorrência de novas ou inexplicáveis complicações tromboembólicas durante o tratamento com heparina. O início é tipicamente de 4 a 14 dias após o começo da terapia com heparina, mas pode ocorrer dentro de 10 horas em pacientes recentemente expostos à heparina (nos últimos 100 dias).

Para a segurança com relação a agentes transmissíveis, ver item 5. Advertências e Precauções.

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

## 10. SUPERDOSE

Para evitar uma superdose é aconselhável monitorar regularmente o estado da coagulação durante o tratamento, uma vez que o uso de doses altas de concentrado de complexo protrombínico tem sido associado com ocorrência de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar. No caso de superdose, o risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada é aumentado em pacientes sob risco de sofrer estas complicações.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS 1.0151.0117

Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus

CRF-SP 67.021

Fabricado por:

**CSL Behring GmbH**

Marburg – Alemanha

Importado por:

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Rua Olimpiadas 134 - 9ºandar

CEP 04551-000 – São Paulo - SP

CNPJ: 62.969.589/0001-98



**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do excipiente	Assunto	Data do expediente	Nº do excipiente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula	11/06/2013	0462042/13 -9	7162 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS – (Alteração de AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE.	21/07/2014	Dizeres legais	VP/VPS	500 UI