

Biostate[®]
**(fator VIII de coagulação/
fator de von Willebrand)**

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
pó líófilo injetável + solução diluente
250 UI + 500 UI
500 UI + 1000 UI

Biostate®

fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand

APRESENTAÇÃO

Biostate® é apresentado na forma de pó líofilo estéril de alta pureza para injeção, após reconstituição com água para injetáveis. **Biostate®** está disponível em duas apresentações:

Biostate® 250 UI FVIII/ 500 UI FvW: Embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de fator VIII de coagulação e 500 UI de fator de von Willebrand, 1 frasco-ampola com 5 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro Mix2Vial™.

Biostate® 500 UI FVIII/ 1000 UI FvW: Embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de fator VIII de coagulação e 1000 UI de fator de von Willebrand, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro Mix2Vial™.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução reconstituída nominalmente contém 50 UI de atividade de fator VIII de coagulação (FVIII:C) e 100 UI de atividade do fator de von Willebrand cofator de ristocetina (FvW:CoR).

Excipientes: sacarose, citrato de sódio, cloreto de sódio, trometamol, cloreto de cálcio, caprilato de sódio e albumina.

Antes da adição de albumina, a atividade específica de **Biostate®** é nominalmente 50 UI de FVIII:C por mg de proteína total. **Biostate®** contém outras proteínas, tais como fibrinogênio, fibronectina, imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG) e fator de crescimento transformador- β (TGF- β), as quais estão presentes em níveis significativamente inferiores em comparação ao plasma normal. Quando expressa por mg de proteína coagulável (fibrinogênio), a atividade específica do produto final é nominalmente de 300 UI de FvW:CoR por mg e de 150 UI de FVIII:C por mg, com base na proporção 2:1 de FvW e FVIII em **Biostate®**.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Biostate® está indicado para:

- Tratamento e profilaxia de episódios hemorrágicos, incluindo hemorragias cirúrgicas em pacientes com doença de von Willebrand quando o tratamento com desmopressina (DDAVP) for ineficaz ou contra-indicado.
- Tratamento e profilaxia de sangramentos associados à deficiência de fator VIII devido à hemofilia A.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Doença de von Willebrand:

A eficácia de **Biostate®** no controle da hemorragia cirúrgica e não-cirúrgica foi avaliada em um estudo aberto não controlado em 23 pacientes (7 com doença de von Willebrand Tipo 3). Uma escala de avaliação de 4 pontos foi utilizada: Nenhum - não há controle do sangramento; Moderado - controle moderado da hemorragia, outro tratamento também é necessário; Bom - ligeiro fluxo, controle parcial, mas adequado do sangramento; Excelente - hemostasia alcançada.

Em 4 pacientes com 6 sangramentos não-cirúrgicos, a eficácia hemostática foi classificada durante os 3 primeiros dias, como excelente em 3 (50%), boa em 1 (17%), moderada em 1 (17%) e nula em 1 (17%, a hemorragia gastrointestinal melhorou na classificação para boa do dia 4 – 7, mas permaneceu em grande parte descontrolada até ser corrigida por um procedimento endoscópico definitivo). Em 9 pacientes submetidos a 10 procedimentos cirúrgicos de grande porte, a eficácia foi excelente em 7 (70%) e boa em 3 (30%). Em 11 pacientes submetidos a 15 procedimentos cirúrgicos de pequeno porte, a eficácia hemostática foi excelente em 14 (93%) e boa em 1 (7%).

A dose média de Biostate[®] para alcançar a hemostasia foi de 27 UI de FVIII:C/kg/dia, para uma mediana de 2 dias em sangramentos não-cirúrgicos, 33 UI de FVIII:C/kg/dia, para uma mediana de 2 dias em pequenas cirurgias e 41 UI de FVIII:C/kg/dia, para uma mediana de 7,5 dias, em cirurgias de grande porte.

Em uma revisão retrospectiva da utilização de Biostate[®] em sangramentos cirúrgicos em 43 pacientes submetidos a 58 procedimentos, a eficácia hemostática foi excelente em 78% dos procedimentos e boa em 22%. A eficácia em pacientes com doença de von Willebrand Tipo 3 (n = 5) foi classificada como excelente em 55%. A dose média de Biostate[®] para alcançar a hemostasia foi de 29 UI de FVIII:C/kg/dia para uma média de 2 dias (intervalo 1-4) em procedimentos dentários menores e 5 dias (intervalo 1-13) em cirurgias de grande porte. Houve algum uso concomitante de ácido tranexâmico e desmopressina.

A eficácia e segurança de Biostate[®] não foi estabelecida na doença de von Willebrand adquirida. As reações adversas observadas durante os estudos clínicos em pacientes com doença de von Willebrand estão descritas no item **9. REAÇÕES ADVERSAS**.

Hemofilia A

A segurança, tolerabilidade e eficácia de Biostate[®] foram estudadas em 30 pacientes do sexo masculino com hemofilia A grave, incluindo os 16 pacientes que participaram do primeiro estudo farmacocinético. Todos os pacientes tinham sido tratados previamente com concentrados de FVIII, tinham idades de 16 a 62 anos e foram tratados com Biostate[®] neste estudo, conforme necessário, por 6 meses. Os 30 pacientes receberam um total de 1.416.550 UI de FVIII (1.019 administrações) durante o período de 6 meses, com a dose total por pessoa variando de 6.000 UI a 112.250 UI. Das 789 administrações, que foram classificadas pelos pacientes quanto à eficácia, 131 (17%) foram classificadas como excelente, 490 (62%) como boa, 137 (17%) como moderada e 31 (4%) como ruim. Não foram incluídos pacientes submetidos à cirurgia neste estudo. Biostate[®] foi bem tolerado por todos os pacientes. O desenvolvimento de inibidores foi monitorado durante o estudo usando-se o doseamento Bethesda. Não foram detectados Inibidores em nenhum dos 30 pacientes.

As reações adversas observadas durante os ensaios clínicos nos pacientes com hemofilia A estão descritas no item **9. REAÇÕES ADVERSAS**.

Biostate[®] não foi estudado em pacientes não tratados previamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Biostate[®] é um complexo composto por duas diferentes proteínas ligadas não-covalentemente: fator VIII (FVIII) / fator de von Willebrand (FvW). O FVIII é um cofator essencial na ativação do fator X, levando finalmente à formação de trombina e fibrina. A atividade do FVIII é medida como fator VIII de coagulação (FVIII:C). O FvW promove a agregação plaquetária e adesão plaquetária no endotélio vascular danificado, mas também serve como uma proteína transportadora estabilizante para a proteína pró-coagulante FVIII. A atividade do FvW é medida como fator de von Willebrand cofator de ristocetina (FvW:CoR).

A doença de von Willebrand (VWD) é um distúrbio hemorrágico, congênito, autossômico e hereditário, no qual existe uma deficiência ou disfunção do FvW. Uma redução na concentração do FvW na corrente sanguínea resulta na baixa atividade do FVIII e função plaquetária anormal, uma vez que as plaquetas são impedidas de aderir ao tecido subendotelial. Como resultado, pode ocorrer sangramento excessivo.

A atividade do FvW:CoR em Biostate[®] existe na proporção 2:1 com a atividade do FVIII:C.

Biostate[®] demonstrou conter múltímeros de alto peso molecular de FvW. Os múltímeros de alto peso molecular são considerados importantes para corrigir o defeito hemostático em pacientes com doença de von Willebrand, uma vez que são importantes para a adesão plaquetária.

A hemofilia A é um distúrbio da coagulação sanguínea ligado a um cromossomo X recessivo. É causada pela redução da atividade do fator VIII, através da síntese insuficiente ou anormal da proteína do fator VIII. O fator VIII é um cofator para o fator IX ativado e acelera a conversão do fator X para o fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina então converte o fibrinogênio em fibrina e o coágulo pode ser formado.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do Biostate[®] foi estudada em pacientes adultos com hemofilia A e doença de von Willebrand, em estudos separados.

A farmacocinética do FVIII e FvW em Biostate[®] foi medida em um estudo multicêntrico único-cego, randomizado de 12 pacientes com idades de 19 a 58 anos com doença de von Willebrand, nos quais a resposta à desmopressina foi inadequada ou contra-indicada. O antígeno fator de von Willebrand (FvW:Ag), o FVIII:C e os multímeros de elevado peso molecular também foram medidos em adição aos parâmetros farmacocinéticos para os 12 pacientes, conforme dados da Tabela 1.

Dois estudos clínicos investigaram a farmacocinética do FVIII em Biostate[®] em pacientes com hemofilia A. O primeiro estudo envolveu 16 pacientes do sexo masculino com hemofilia A grave (até ou igual a 2% de FVIII), no qual cada paciente recebeu uma dose única de 50 UI de FVIII/kg de peso corporal. Todos os pacientes tinham sido tratados previamente com concentrados de FVIII e tinham idades de 17 a 53 anos. Os dados farmacocinéticos para os 16 pacientes estão resumidos na Tabela 1 (indicados pelo termo “Inicial”).

Para avaliar o potencial de desenvolvimento de inibidores de FVIII, que não podem ser detectados por testes de laboratório convencionais, um estudo farmacocinético repetido foi realizado em oito pacientes que participaram do primeiro estudo farmacocinético e continuaram o tratamento com Biostate[®] por 3-6 meses. Não houve diferença significativa na meia-vida ou recuperação determinada neste estudo, em comparação com o primeiro estudo farmacocinético (ver Tabela 1, indicado pelo termo “Repetição”), demonstrando, assim, nenhum desenvolvimento de inibidores com a utilização de Biostate[®].

Tabela 1: Dados Farmacocinéticos (Valores Médios)

Grupo de pacientes (N°)	Ativo	Meia-vida (h)	Recuperação (%)	Depuração (mL/h/kg)	Cmax (UI/mL)
Doença de von Willebrand (n=12)	FvW:CoR	11,6	85	4,23	1,15
	FvW:CB	12,2	83	4,90	1,03
	FVIII:C	N/A	110	N/A	0,69
Hemofilia A Inicial (n=16)	FVIII:C	12,4	108	3,25	1,20
Hemofilia A Repetição (n = 8)	FVIII:C	14,1	110	2,98	1,08

FvW:CoR – atividade do cofator ristocetina FvW

FvW:CB – atividade da ligação do FvW ao colágeno

FVIII:C – atividade de coagulação do FVIII

N/A: a contribuição do FVIII endógeno torna a verdadeira farmacocinética do FVIII:C administrado impossível de medir.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Biostate[®] é contra-indicado em indivíduos com histórico de resposta sistêmica grave ou anafilática a preparações contendo o fator VIII de coagulação e/ou fator de von Willebrand. Também é contra-indicado em indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Biostate[®] deve ser utilizado com precaução em pacientes com alergia conhecida a concentrados de fator VIII e/ou fator de von Willebrand ou albumina humana. Reações alérgicas, anafiláticas ou febre são raramente observadas em pacientes tratados com preparações de fator VIII. Se ocorrer algum evento adverso durante a administração de Biostate[®], a velocidade de injeção deve ser reduzida ou interrompida para aliviar os sintomas.

Os pacientes devem ser informados dos sinais precoces de hipersensibilidade tais como reações alérgicas cutâneas, incluindo urticária, urticária generalizada, aperto no peito, dificuldade para respirar, rubor, hipotensão e anafilaxia. Se estes sintomas ocorrerem, os pacientes devem ser aconselhados a consultar o médico. Em caso de choque, os padrões médicos atuais para o tratamento de choque devem ser utilizados.

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são imunoglobulinas (geralmente IgG) direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII. O nível de inibidores no plasma

é medido pelo doseamento Bethesda (em Unidades Bethesda (UB) por mL). O risco de desenvolver inibidores está correlacionado à exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente, inibidores podem desenvolver-se após os primeiros 100 dias de exposição.

Casos de inibidores recorrentes (baixa concentração) foram observados após a mudança de um produto contendo fator VIII para outro, em pacientes tratados previamente com mais de 100 dias de exposição, que tinham um histórico anterior de desenvolvimento de inibidores. Portanto, recomenda-se monitorar cuidadosamente os pacientes quanto à ocorrência de inibidores após qualquer mudança de produto.

Em geral, todos os pacientes tratados com produtos contendo o fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, por meio de observações clínicas e testes laboratoriais apropriados.

Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente pacientes do tipo 3, podem muito raramente desenvolver inibidores para o fator de von Willebrand. Se tais inibidores ocorrerem, esta condição se manifestaria como uma resposta clínica inadequada, tal como hemorragia não controlada com uma dose apropriada ou os níveis plasmáticos esperados da atividade do FvW:RCo não seriam atingidos. Esses anticorpos podem ocorrer em estreita associação com reações anafiláticas. Assim, pacientes com reações anafiláticas devem ser avaliados quanto à presença de um inibidor.

Eventos tromboembólicos foram raramente relatados em pacientes com doença de von Willebrand recebendo terapia de reposição de fator de coagulação, especialmente na definição dos fatores de risco conhecidos para trombose e podem estar relacionados à geração de níveis supranormais de fator VIII. Precauções devem ser tomadas nestes pacientes e medidas antitrombóticas devem ser consideradas.

Segurança Patogênica

Este produto é derivado do plasma humano. Os produtos derivados do plasma humano podem conter agentes infecciosos tais como vírus e teoricamente agentes que podem causar a doença de Creutzfeldt-Jacob. O risco desses produtos transmitirem um agente infeccioso foi reduzido selecionando-se os doadores de plasma por exposição prévia a certos agentes infecciosos e analisando-se a presença de certos marcadores virais.

Adicionalmente, foram incluídas etapas de inativação e remoção viral no processo de fabricação. Os procedimentos atuais aplicados na fabricação deste produto são eficazes contra vírus envelopados tais como HIV (vírus da imunodeficiência humana), vírus da hepatite B e hepatite C e vírus não-envelopados como da hepatite A. Também se sabe que contribuem para a inativação/remoção do vírus não-envelopado parvovírus B19.

Apesar destas medidas de segurança, produtos derivados do plasma humano podem ainda potencialmente transmitir doenças. Há também a possibilidade de outros agentes infecciosos conhecidos ou desconhecidos estarem presentes em tais produtos.

A vacinação (ex. contra a hepatite A e hepatite B) deve ser considerada quando apropriado, para os pacientes em tratamento com medicamentos derivados do plasma humano.

Efeitos sobre a fertilidade

Os efeitos de Biostate® sobre a fertilidade não são conhecidos.

Uso na gravidez

Categoria C: O uso de Biostate® durante a gravidez não foi estabelecido em estudos clínicos.

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

Uso na lactação

Os efeitos de Biostate® sobre a lactação são desconhecidos.

Carcinogenicidade

Os efeitos de Biostate® sobre a carcinogenicidade são desconhecidos.

Genotoxicidade

Os efeitos de Biostate® sobre a genotoxicidade são desconhecidos.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

O uso de Biostate® na população pediátrica e em idosos não foi estabelecido em estudos clínicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A interação de Biostate® com outros medicamentos não foi estabelecida em estudos específicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura de 2°C a 8°C (Refrigerador). Não congelar. Proteger da luz.

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. O produto não contém conservantes antimicrobianos, portanto, deverá ser usado dentro de 3 horas após a reconstituição.

A solução não utilizada deve ser descartada apropriadamente. Usar em um paciente em uma única ocasião. Se ocorrer a formação de um coágulo ou um gel, não usar o produto e retorná-lo ao distribuidor indicado na embalagem.

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

Infusão contínua

Não foram realizados estudos usando infusão contínua em pacientes. Entretanto, sugere-se que este método é adequado para cobrir procedimentos cirúrgicos. O produto requerido deve ser reconstituído para o mesmo volume e no mesmo diluente para a infusão em bolus e administrado usando-se uma bomba de infusão adequada para este volume. A reconstituição deve ser feita sob condições assépticas e a integridade e esterilidade do equipo de administração deve ser mantida.

Monitoramento

Recomenda-se determinar a concentração plasmática de fator VIII no paciente em intervalos adequados e durante o tratamento de hemorragia grave.

Reconstituição

1. Antes da reconstituição, deixar os frascos de Biostate® e de água para injetáveis atingirem uma temperatura entre 20°C e 30°C.
2. Retirar as tampas da parte superior dos frascos de Biostate® e de água para injetáveis.
3. Aplicar um antisséptico adequado sobre a tampa de borracha exposta de ambos os frascos e deixar secar.
4. Abrir a embalagem externa do Mix2Vial™ dispositivo de transferência com filtro, despreendendo a tampa selo. **Se a tampa selo não estiver intacta ou houver dúvida sobre a integridade do dispositivo Mix2Vial™, não usar e retornar ao distribuidor indicado na embalagem.** Colocar o frasco-ampola de água para injetáveis em uma superfície plana e segurá-lo firmemente. Pegar o dispositivo Mix2Vial™ junto com sua embalagem externa e invertê-lo. Empurrar a cânula de plástico azul do Mix2Vial™ firmemente através da tampa de borracha do frasco-ampola de água para injetáveis - Ver Figura 1.

5. Segurando o frasco-ampola de água para injetáveis, retirar cuidadosamente a embalagem externa do dispositivo Mix2Vial™, tomando cuidado para deixar o Mix2Vial™ conectado firmemente ao frasco-ampola de água para injetáveis. Assegurar que somente a embalagem seja retirada e não o Mix2Vial™ (Ver Figura 2).
6. Segurar firmemente o frasco-ampola de Biostate® em uma superfície plana, inverter o frasco-ampola de água para injetáveis com o Mix2Vial™ conectado e empurrar a extremidade da cânula de plástico transparente do Mix2Vial™ firmemente através da tampa de borracha do frasco-ampola de Biostate® (Ver Figura 3). A água será transferida para dentro do frasco-ampola por meio de vácuo. **No caso pouco provável de não haver vácuo no frasco-ampola, não usar o produto e retorná-lo ao distribuidor indicado na embalagem.**
7. Com os frascos-ampola de água para injetáveis e de Biostate® ainda unidos, girar suavemente o frasco-ampola do produto para assegurar a dissolução completa do conteúdo. Evitar a formação excessiva de espuma. Uma solução límpida ou levemente opalescente é geralmente obtida dentro de 2 a 5 minutos. A solução deve ser usada conforme descrito no item **Administração**.
8. Uma vez dissolvido todo conteúdo do frasco-ampola de Biostate®, segurar firmemente as partes transparente e azul do Mix2Vial™, desrosqueá-las e separá-las (Ver Figura 4). Descartar o frasco-ampola de água para injetáveis vazio e a parte azul do Mix2Vial™ em um recipiente apropriado.

Nota:

O dispositivo Mix2Vial™ destina-se a filtrar o conteúdo de um único frasco de Biostate®.

Se múltiplos frascos de Biostate® forem administrados, um dispositivo Mix2Vial™ separado deve ser utilizado para cada frasco-ampola.

Não refrigerar a solução reconstituída.

Administração

1. Com o frasco-ampola de Biostate® na posição vertical para cima, conectar uma seringa descartável de plástico à parte de plástico transparente do Mix2Vial™. Inverter o sistema e transferir a solução de Biostate® reconstituída para a seringa puxando o êmbolo para trás lentamente. Uma seringa de grande volume pode ser utilizada para misturar o conteúdo de vários frascos de Biostate® reconstituído.
2. Uma vez transferida a solução de Biostate® para a seringa, segurar firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e separar o Mix2Vial™ da seringa. Descartar o Mix2Vial™ (parte de plástico transparente) e o frasco-ampola vazio em um recipiente de descarte apropriado. Conectar na seringa uma agulha para injeção adequada para administrar a solução de Biostate® reconstituída. Não usar o dispositivo Mix2Vial™ para injeção.
3. Administrar a dose lentamente (geralmente em 5 minutos ou conforme o paciente tolerar) por via intravenosa. Quando o conteúdo de mais de um frasco for administrado é conveniente reunir a quantidade total em uma seringa de grande volume ou em uma bolsa estéril antes da administração. Isso deve ser feito em condições assépticas.
4. Para reduzir o risco de contaminação microbiológica, usar o produto imediatamente após a sua reconstituição ou preparação. A solução não deve ser armazenada. Se a reconstituição foi realizada em condições assépticas e a integridade e esterilidade dos acessórios foram mantidas, a infusão deve ser administrada dentro de 3 horas após a reconstituição, no caso do uso rotineiro. Para uso em cirurgias as condições descritas no item **Infusão Contínua** podem ser aplicadas. Este produto é de uso único, qualquer solução remanescente no frasco-ampola deve ser descartada apropriadamente.
5. A solução não deve ser adicionada ou misturada a outros fluidos a serem administrados, incluindo sangue total.

Os profissionais de saúde responsáveis pela aplicação do produto devem ser treinados adequadamente nas técnicas de preparação e administração de Biostate®.

Posologia

As doses recomendadas na Tabela 2 (doença de von Willebrand) e na Tabela 3 (Hemofilia A) são um guia geral para a terapia. As doses inicial e de manutenção exatas e os intervalos entre doses devem ser baseados na condição clínica do paciente e na resposta à terapia. Análises laboratoriais devem ser realizadas para assegurar que as concentrações plasmáticas desejadas de FVIII e FvW foram atingidas.

Tabela 2: Guia de doses para doença de von Willebrand*

Indicação	Dose (IU/kg)		Frequência de dose	% especificada de FVIII/FvW (IU/dL)
	FVIII:C	FvW: CoR		
Episódios hemorrágicos espontâneos	12,5-25	25-50	Inicial	Concentração máxima de FvW >50%, FVIII >30%
	12,5	25	Doses subsequentes a cada 12-24 horas	Concentrações mínimas de FvW /FVIII>30% até cessar a hemorragia (geralmente, 2-4 dias)
Cirurgias de pequeno porte	30	60	Diária	Concentrações mínimas de FvW /FVIII>30% até que a cicatrização seja completa (geralmente, 2-4 dias)
Cirurgias de grande porte	30-40	60-80	Inicial	Concentração máxima de FvW >100%, FVIII >60%
	15-30	30-60	Doses subsequentes a cada 12-24 horas	Concentrações mínimas de FvW/FVIII >50% até que a cicatrização seja completa (geralmente, 5-10 dias)
Profilaxia	12,5-20	25-40	3 vezes por semana	Mínimo 1

* Para pacientes com níveis muito reduzidos de FvW, por exemplo, <10% do normal (as doses podem necessitar de ajuste para baixo, se os níveis basais forem > 20%).

Tabela 3: Guia de doses para Hemofilia A

Indicação	Dose (IU/kg)	Frequência da dose	Dia(s) de tratamento ou duração	% especificada de FVIII (UI/dL)	
Pequena hemorragia	10-15	12-24 horas	1-2	Máximo	20-30
Hemorragia moderada a grave Ex.: hemartrose	15-40	8-24 hora	1-4	Máximo	30-80
Hemorragia fatal Ex.: hemorragia intracraniana	50-60 20-25	Dose única 8-12 horas	1 2-10	Máximo Mínimo	>100 80-100
Cirurgia de pequeno porte	20-30	Dose única	pré-operatória	Máximo	40-60
	20-25	12 horas	1-3	Mínimo	40-50
	20-30	24 horas	≥ 4	Mínimo	20-30
Cirurgia de grande porte	40-50	Dose única	pré-operatória	Máximo	80-100
	20-25	8-12 horas	1-3	Mínimo	80-100
	15-20	8-12 horas	4-6	Mínimo	60-80
	10-20	12 horas	≥ 7	Mínimo	40-60
Odontologia Ex.: procedimentos odontológicos invasivos, extrações, cirurgias	35-40 25-30	Dose única 12 horas	pré-operatória 1-3	Máximo Mínimo	70-80 50-60
Profilaxia	25-40	3 vezes por semana	progressivo	Mínimo	1

Observação: A dose pré-operatória é a dose de ataque antes da cirurgia, dia 1 é o dia da cirurgia e as concentrações mínimas precisam ser mantidas acima da especificação no dia da cirurgia e

posteriormente.

Para limpeza odontológica extensa ou cirurgia, concentrações mais elevadas podem ser necessárias para períodos maiores de tempo. A utilização de um agente antifibrinolítico em auxílio ao fator de substituição é fortemente recomendada após extrações dentárias

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações alérgicas ou febre são raramente observadas em pacientes tratados com preparações de fator VIII / fator de von Willebrand. Se ocorrer algum evento adverso durante a administração de Biostate[®], a velocidade de injeção deve ser reduzida ou interrompida para aliviar os sintomas.

Eventos adversos nos estudos clínicos

Doença de von Willebrand

No estudo clínico farmacocinético de Biostate[®] foram relatados eventos adversos por 11 dos 12 pacientes com doença de von Willebrand. A maioria dos eventos foram leves a moderados em gravidade e considerados não relacionados com o Biostate[®]. Nove eventos adversos foram considerados pelo investigador como relacionados com o Biostate[®] e foram relatados por dois dos 12 pacientes (consultar a Tabela 4 com o resumo dos eventos adversos relacionados com o tratamento).

No estudo de segurança e eficácia, 22 dos 23 pacientes com a doença de von Willebrand apresentaram eventos adversos. Apenas três eventos foram considerados pelo investigador como provavelmente ou possivelmente relacionados com o Biostate[®] (consultar a Tabela 4 com o resumo dos eventos adversos relacionados com o tratamento). Dois eventos adversos graves foram relatados: miosite ilíaca e infecção do trato respiratório superior, ambos considerados não relacionados com o Biostate[®]. Todos os outros eventos adversos foram considerados como não-relacionados ou pouco provável de estarem relacionados com Biostate[®].

Hemofilia A

No estudo clínico farmacocinético inicial, apenas um dos 16 pacientes com hemofilia A apresentou dois eventos adversos. Ambos os eventos foram episódios únicos, leves em termos de gravidade e considerados como relacionados com Biostate[®] (consultar a Tabela 4 com o resumo dos eventos adversos relacionados com o tratamento).

No estudo clínico de tolerabilidade, segurança e eficácia, 21 dos 30 pacientes com hemofilia A apresentaram eventos adversos. Vinte e três dos eventos adversos foram considerados como relacionados ou possivelmente relacionados com o Biostate[®] (consultar a Tabela 4 com o resumo dos eventos adversos relacionados com o tratamento). Um dos pacientes que apresentou dor nas costas e dor óssea durante o estudo de segurança e eficácia também apresentou estes sintomas durante o estudo farmacocinético inicial. Todos esses eventos adversos relacionados com o tratamento foram considerados como sendo de gravidade leve.

Tabela 4: Eventos Adversos de Estudos Clínicos Relacionados ao Tratamento

Classe de Sistema de Órgãos Padrão MedDRA	Doença de von Willebrand	Hemofilia A
Distúrbios gastrointestinais	Vômito, náusea	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Pirexia	Febre, dor de cabeça
Exames	Testes da função hepática anormais	
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Dor nas costas, dor no peito, artralgia, dor óssea
Distúrbios do sistema nervoso	Tonturas, disgeusia, síncope	Ansiedade, tonturas
Afecções da pele e tecidos subcutâneos	Sudorese	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	
Distúrbios vasculares	Tromboflebite	rubor

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

10. SUPERDOSE

Não são conhecidos sintomas de superdose com o uso de concentrados de fator VIII / fator de von Willebrand.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0123

Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus

CRF – SP 67.021

Fabricado por: **CSL Behring (Australia) Pty Ltd**

Broadmeadows, Austrália

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Rua Olimpíadas, 134, 9º andar

CEP: 04551-000 São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 6008810

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Biostate® é uma marca registrada da CSL Limited.

Mix2Vial™ é uma marca da West Pharmaceutical Services, Inc. ou suas subsidiárias.

rzf_09.04.2015



CSL Behring

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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/01/2014	0110006/14-8	10463 - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2012	0804785/12-5	7164 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS – (Alteração na AFE) de IMPORTADORA – RESPONSÁVEL TÉCNICO	23/04/2013	Dizeres legais	VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 250 UI + 500 UI 500 UI + 1000 UI
08/05/2014	0354892/14-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	7164 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 250 UI + 500 UI 500 UI + 1000 UI
20/08/2014	0688368/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	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	Pó liófilo injetável + solução diluente 250 UI + 500 UI 500 UI + 1000 UI

CSL Behring

17/10/2014	0935696/14-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798687/14-4	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	25/09/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 250 UI + 500 UI 500 UI + 1000 UI
NA	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	24/09/2014	0796788/14-8	70207 - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	02/03/2015	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 250 UI + 500 UI 500 UI + 1000 UI