

**Biostate<sup>®</sup>**  
**(fator VIII de coagulação/  
fator de von Willebrand)**

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**  
**pó liófilo 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 liófilo 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 AO PACIENTE****1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Biostate® é indicado para:

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

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Biostate® contém o fator VIII e o fator de von Willebrand, que são proteínas do sangue essenciais para a coagulação normal do sangue.

Biostate® é utilizado em pacientes com doença de von Willebrand e hemofilia A.

A doença de von Willebrand é uma doença hemorrágica em que o paciente apresenta baixos níveis de fator de von Willebrand, ou fator de von Willebrand anormal no sangue. Pessoas com doença de von Willebrand tendem a levar mais tempo do que o normal para formar coágulos de sangue, e tendem a ter sangramentos na pele e membranas mucosas, tais como o nariz, boca e intestinos.

Como o fator de von Willebrand proporciona estabilidade para o factor VIII no sangue, que é uma proteína frágil, os pacientes com a doença de von Willebrand também podem também apresentar baixos níveis de fator VIII no sangue.

A hemofilia A é uma doença hemorrágica em que o paciente apresenta baixos níveis de fator VIII ou fator VIII anormal. Pacientes com este problema têm dificuldade em formar coágulos sanguíneos, e estes frequentemente demoram um tempo maior para se formar. Às vezes, o indivíduo pode ter sangramentos inesperados em suas articulações, músculos ou órgãos internos.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Você não deve utilizar Biostate® se tiver histórico de resposta sistêmica grave ou anafilática a preparações contendo o fator VIII de coagulação e/ou fator de von Willebrand. Você também não deve utilizar Biostate® se tiver hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

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

Biostate® deve ser utilizado com precaução por 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®, o médico ou profissional de saúde irá reduzir ou interromper a velocidade de injeção para aliviar os sintomas.

Se você apresentar sintomas como reações alérgicas na pele, urticária, bolinhas rosadas na pele, com coceira, aperto no peito, dificuldade para respirar, rubor, tontura ao se levantar após estar sentado ou deitado e anafilaxia, avise seu médico imediatamente e procure um serviço de urgência. Em caso de choque, os padrões médicos atuais para o tratamento de choque devem ser utilizados. Durante o tratamento de pacientes com hemofilia A, pode ocorrer a formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII.. Esses anticorpos podem inibir a ação do fator VIII. O risco do paciente desenvolver inibidores está relacionado ao contato com o fator VIII. O risco é maior nos primeiros 20 dias após o início do tratamento e raramente ocorre após os primeiros 100 dias de tratamento.

Casos de inibidores recorrentes (baixo título) foram observados após a troca de um produto contendo fator VIII para outro, em pacientes tratados previamente com mais de 100 dias de exposição e que tinham um histórico anterior de desenvolvimento de inibidores. Assim, após a troca a do produto, seu médico irá monitorá-lo, por meio de observações clínicas e testes laboratoriais apropriados, para verificar se você apresenta inibidores.

Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente pacientes do tipo 3, podem muito raramente produzir inibidores do fator de von Willebrand. Esses anticorpos podem ocorrer em estreita associação com reações anafiláticas. Assim, pacientes com reações anafiláticas serão avaliados quanto à presença de um inibidor.

A obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo na corrente sanguínea foi raramente relatada em pacientes com doença de von Willebrand recebendo terapia de reposição de fator de coagulação, especialmente em pacientes com fatores de risco conhecidos para essa condição. Estes eventos podem estar relacionados à produção de fator VIII em níveis maiores do que o normal.

**Segurança Patogênica**

Este medicamento é produzido a partir do sangue humano. Quando medicamentos são produzidos a partir de plasma humano, podem conter agentes infecciosos, como vírus e agentes da doença de Creutzfeldt-Jakob, os quais podem transmitir doenças.

O risco de tais produtos transmitirem um agente infeccioso foi reduzido com a triagem de doadores de sangue. Além disso, procedimentos de remoção e inativação de vírus fazem parte do processo de fabricação de Biostate®. Os procedimentos atuais são efetivos contra vírus, como o HIV e os vírus da hepatite A, B e C. É sabido também que eles ajudam na inativação/remoção do vírus parvovírus B19.

Apesar destas medidas de segurança, tais produtos ainda podem potencialmente transmitir doenças. Há também a possibilidade de que outros agentes infecciosos, conhecidos ou desconhecidos, estejam presentes em tais produtos.

O seu médico poderá solicitar que se vacine contra a hepatite A e hepatite B.

**Uso na gravidez**

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.**

**Interações medicamentosas**

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

**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?**

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

**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. O produto deve ser usado somente em um paciente em uma única vez. 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.

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

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

**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**

A dosagem e administração de Biostate® devem ser cuidadosamente controladas. Seu médico será responsável por determinar a dose apropriada para seu tratamento.

**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 dispositivo de transferência Mix2Vial™ com filtro, desprendendo 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**.

**AI = Água para Injeção**

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<sup>TM</sup> (Ver **Figura 2**).

6. Segurar firmemente o frasco-ampola de Biostate<sup>®</sup> em uma superfície plana, inverter o frasco-ampola de água para injetáveis com o Mix2Vial<sup>TM</sup> conectado e empurrar a extremidade da cânula de plástico transparente do Mix2Vial<sup>TM</sup> firmemente através da tampa de borracha do frasco-ampola de Biostate<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, segurar firmemente as partes transparente e azul do Mix2Vial<sup>TM</sup>, desrosqueá-las e separá-las (Ver **Figura 4**). Descartar o frasco-ampola de água para injetáveis vazio e a parte azul do Mix2Vial<sup>TM</sup> em um recipiente apropriado.

**Nota:**

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

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

Não refrigerar a solução reconstituída.

**Administração**

1. Com o frasco-ampola de Biostate<sup>®</sup> na posição vertical para cima, conectar uma seringa descartável de plástico à parte de plástico transparente do Mix2Vial<sup>TM</sup>. Inverter o sistema e transferir a solução de Biostate<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> reconstituídos.
2. Uma vez transferida a solução de Biostate<sup>®</sup> para a seringa, segurar firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e separar o Mix2Vial<sup>TM</sup> da seringa. Descartar o Mix2Vial<sup>TM</sup> (parte de plástico transparente) e o frasco-ampola vazio de Biostate<sup>®</sup> em um recipiente de descarte apropriado. Conectar na seringa uma agulha para injeção adequada para administrar a solução de Biostate<sup>®</sup> reconstituída. Não usar o dispositivo Mix2Vial<sup>TM</sup> 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. 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<sup>®</sup>.

**Posologia**

As doses recomendadas na **Tabela 1** (doença de von Willebrand) e na **Tabela 2** (Hemofilia A) são um guia geral para a terapia. As doses de carga 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 1: 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 2: 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 horas	1-4	Máximo 30-80
Hemorragia fatal Ex.:hemorragia intracraniana	50-60 20-25	Dose única 8-12 horas	1 2-10	Máximo >100 Mínimo 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	Dose única	pré-operatória	Máximo 70-80
	25-30	12 horas	1-3	Mínimo 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.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de 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?**

Junto com seus efeitos pretendidos, os medicamentos podem causar alguns efeitos indesejados, que podem às vezes ser graves. Além disso, cada paciente pode reagir de um forma diferente para a mesma dose do medicamento. Isto aplica-se ao Biostate®, embora reações graves após a injeção de Biostate® sejam raras. Consulte seu médico se precisar de mais informações.

Avise seu médico se você tiver algum dos sintomas a seguir:

- dor de cabeça
- dor (como dor nas costas, dor nas juntas ou ossos)
- tontura
- ansiedade
- vermelhidão no rosto ou pescoço
- dor no peito
- suor excessivo
- náuseas o vômito
- desmaio
- gosto estranho na boca
- irritação na veia usada para infusão (que pode incluir vermelhidão, inchaço ou sensibilidade)
- falta de ar ou dificuldade em respirar

Avise seu médico se você tiver algum desses sintomas a qualquer momento: febre, falta de apetite, cansaço extremo, dor no abdômen (barriga), pele e olhos amarelados, urina escura, dor nas juntas e erupções na pele.

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

**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**

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 Olímpíadas, 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



**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
12/02/2014	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	VP/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