

Beriate[®] P
(fator VIII de coagulação)

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável + diluente
250 UI, 500 UI e 1000 UI

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Beriate® P

fator VIII de coagulação

APRESENTAÇÕES

Beriate® P 250 UI: embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com diluente de 2,5 mL, 1 dispositivo de transferência com filtro, uma seringa de 5 mL e um escalpe.

Beriate® P 500 UI: embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com diluente de 5 mL, 1 dispositivo de transferência com filtro, uma seringa de 5 mL e um escalpe.

Beriate® P 1000 UI: embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com diluente de 10 mL, 1 dispositivo de transferência com filtro, uma seringa de 10 mL e um escalpe.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém:

Beriate® P 250 UI:
fator VIII de coagulação.....250 UI

Beriate® P 500 UI:
fator VIII de coagulação.....500 UI

Beriate® P 1000 UI:
fator VIII de coagulação.....1000 UI

Excipientes: glicina, cloreto de cálcio, sacarose, cloreto de sódio e água para injetáveis como diluente.

A concentração da solução reconstituída de **Beriate® P** é de 100 UI/mL de fator VIII de coagulação.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento e profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII). Este produto pode ser usado no tratamento da deficiência adquirida do fator VIII.

Esta preparação não contém fator de von Willebrand em quantidades farmacologicamente eficazes e, portanto, não está indicada na doença de von Willebrand.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Quando administrado em um paciente hemofílico, o fator VIII liga-se ao fator de von Willebrand na circulação do paciente.

O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado acelerando a conversão do fator X para o fator X ativado.

O fator X ativado converte a pró-trombina em trombina. A trombina converte, então, o fibrinogênio em fibrina e um coágulo pode ser formado.

A hemofilia A é uma doença hereditária da coagulação do sangue, ligada ao sexo, devido à diminuição dos níveis de fator VIII:C e que resulta em hemorragia profusa nas articulações, músculos ou órgãos internos, tanto espontaneamente ou como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Através da terapia de substituição, os níveis plasmáticos do fator VIII são aumentados, permitindo assim uma correção temporária da deficiência do fator e correção das tendências hemorrágicas.

Existem dados sobre o tratamento de 16 crianças com menos de 6 anos de idade e os resultados clínicos de eficácia e segurança obtidos estão em conformidade com a experiência em pacientes mais velhos.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intravenosa, a atividade do fator VIII decresce mono ou bi-exponencialmente. A meia-vida terminal varia entre 5 e 22 horas, com um valor médio de aproximadamente 12 horas. O aumento na atividade do fator VIII após a administração de 1 UI de fator VIII/kg de peso corporal (recuperação com incremento) foi de aproximadamente 2% com variabilidade interindividual (1,5% a 3%). O tempo de residência médio (TRM) foi determinado em 17 horas (desvio padrão de 5,5 horas), a área média sob os dados completados por extrapolação (AUDC) foi de 0,4 h x kg/mL (desvio padrão 0,2) e a depuração média de 3 mL/h/kg (desvio padrão de 1,5 mL/h/kg).

Propriedades toxicológicas

Toxicidade Geral

Estudos toxicológicos com doses repetidas não foram realizados devido ao desenvolvimento de anticorpos contra proteínas heterólogas.

Mesmo doses várias vezes maiores que a dose humana recomendada por quilograma de peso corporal não mostram efeitos tóxicos em animais de laboratório.

Os testes da preparação de fator VIII tratada termicamente com anticorpos policlonais precipitantes (coelho), no ensaio de Ouchterlony e no teste de anafilaxia cutânea passiva em cobaias, não mostraram reações imunológicas alteradas em comparação com a proteína não tratada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Como acontece com qualquer produto proteico de uso intravenoso, reações de hipersensibilidade do tipo alérgica são possíveis de ocorrer. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo urticária, urticária generalizada, pressão no peito, sibilos, hipotensão e anafilaxia.

Caso estes sintomas ocorram, os pacientes devem ser aconselhados a interromper o uso do produto imediatamente e consultar o médico.

Em caso de choque, os padrões clínicos atuais para o tratamento do choque devem ser observados.

Beriate® P contém até 28 mg de sódio por 1.000 UI. Isto deve ser levado em consideração no caso de pacientes sob dieta com controle de sódio.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Gravidez e Lactação

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas

Nenhum efeito sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas foi observado.

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 e HCV e para vírus não-envelopados HAV e parvovírus B19.

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

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, a qual é quantificada em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado com a exposição ao fator VIII anti-hemofílico, sendo este risco maior nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente os inibidores podem desenvolver-se após os primeiros 100 dias de exposição. Os pacientes tratados com o fator VIII de coagulação humano devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas e testes laboratoriais apropriados. Consulte também o item “9. Reações Adversas”.

É altamente recomendado que toda vez que **Beriate® P** for administrado a um paciente, o nome deste e o número do lote do produto sejam registrados, de forma a manter um vínculo entre o paciente e o lote do produto.

Mutagenicidade

Uma vez que a experiência clínica não sugere efeitos tumorigênicos e mutagênicos para o fator VIII de coagulação humano plasmático, estudos experimentais, particularmente em espécies heterólogas, não são considerados significativos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações de produtos contendo fator VIII de coagulação humano com outros medicamentos. **Beriate® P** não deve ser misturado com outros medicamentos, solventes e diluentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar. Manter o frasco do produto dentro da embalagem original para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade, **Beriate® P** pode ser armazenado em temperatura até 25 °C, por um período cumulativo máximo de um mês. O tempo em que o medicamento ficar em temperatura ambiente deve ser documentado para controle do período máximo permitido de 1 mês.

Não exponha os frascos ao calor direto. Os frascos não devem atingir temperatura acima da temperatura corporal (37 °C).

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

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.

Após Reconstituição

A estabilidade química e física do produto reconstituído foi demonstrada durante 8 horas a 25 °C. **Do ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for administrado imediatamente, o armazenamento não deve exceder 8 horas à temperatura ambiente.**

A solução reconstituída deve ser límpida ou ligeiramente 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

Posologia

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da hemofilia.

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da deficiência do fator VIII, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do paciente.

O número de unidades de fator VIII administrado é expressa em unidades internacionais (UI), que estão relacionadas com o atual padrão da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa em porcentagem (em relação ao plasma humano normal) ou em UI (relativo a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma UI de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em 1 ml de plasma humano normal.

O cálculo da dose necessária de fator VIII é baseado na constatação empírica de que 1 UI de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator VIII plasmático em cerca de 2% da atividade normal (2 UI / dL). A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso corporal [kg] x aumento desejado do fator VIII [% ou UI / dL] x 0,5.

A quantidade e a frequência de administração devem ser calculadas de modo individual para cada paciente.

No caso dos seguintes eventos hemorrágicos, a atividade do fator VIII não deve ficar abaixo do nível de atividade plasmática determinado no período correspondente (em % do normal ou UI / dL).

A tabela a seguir pode ser usada para orientar a dose em episódios hemorrágicos e cirurgias:

| Grau de hemorragia / Tipo de procedimento cirúrgico | Concentração de fator VIII necessária (% ou UI / dL) | Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias) |
|--|--|---|
| Hemorragia | | |
| Sangramento precoce, hemorragia muscular ou oral | 20 - 40 | Repetir a infusão a cada 12 a 24 horas. No mínimo 1 dia, até que o episódio de sangramento, evidenciado pela dor, seja resolvido ou seja obtida a cura. |
| Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma | 30 - 60 | Repetir a infusão a cada 12 a 24 horas por 3 a 4 dias ou mais até que a dor e a incapacidade aguda sejam resolvidas. |
| Hemorragia com risco à vida | 60 - 100 | Repetir a infusão a cada 8 a 24 horas até que o risco seja eliminado. |
| Cirurgia | | |
| Cirurgias de pequeno porte, incluindo a extração de dente. | 30 - 60 | A cada 24 horas, no mínimo 1 dia, até a cura. |
| Cirurgias de grande porte | 80 - 100 (pré e pós-operatório) | Repetir a infusão a cada 8 a 24 horas até uma cicatrização adequada da ferida, em seguida tratamento por pelo menos outros 7 dias para manter uma atividade do fator VIII de 30% a 60% (UI / dL). |

No decorrer do tratamento, a determinação da concentração do fator VIII é recomendada para orientar a dose a ser administrada e a frequência de infusões repetidas. No caso particular de intervenções cirúrgicas de grande porte, um controle rigoroso da terapia de substituição por meio da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático) é indispensável. Individualmente, os pacientes podem ter respostas variadas ao fator VIII, alcançando níveis diferentes de recuperação in vivo e demonstrando meias-vidas diferentes.

Para a profilaxia a longo prazo contra hemorragia em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes mais jovens, intervalos mais curtos ou doses mais elevadas podem ser necessárias.

A posologia em crianças é baseada no peso corporal e, portanto, é geralmente baseada nas mesmas orientações para adultos. A frequência de administração deve sempre ser orientada para a eficácia clínica em cada caso individual. Há alguma experiência com relação ao tratamento de crianças com menos de 6 anos de idade (ver item “3. Características Farmacológicas”, subitem “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII. Se os níveis esperados de atividade do fator VIII plasmático não forem atingidos ou se a hemorragia não for controlada com uma dose adequada, um exame deve ser realizado para determinar se um inibidor de fator VIII está presente. Em pacientes com níveis elevados de inibidor, o tratamento com o fator VIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. O tratamento destes pacientes deve ser realizado por médicos com experiência no cuidado de pacientes com hemofilia. Ver também o item “5. Advertências e Precauções”.

Modo de usar

Método de administração

Reconstituir o produto como descrito a seguir. A preparação deve chegar à temperatura ambiente ou corporal antes da administração. Injetar ou infundir lentamente por via intravenosa a uma velocidade em que o paciente se sinta confortável. A velocidade da injeção ou da infusão não deve exceder 2 mL por minuto. Observar o paciente quanto a qualquer reação imediata. Se ocorrer alguma reação que possa estar relacionada com a administração de **Beriate® P**, a velocidade de infusão deve ser reduzida ou a infusão interrompida, conforme o estado clínico do paciente (ver também o item “5. Advertências e Precauções”).

Instruções gerais



A solução deve ser límpida 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 resíduos (depósitos/partículas).





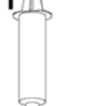
A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas.

Após a administração, qualquer produto não utilizado ou material de descarte deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.



Reconstituição

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

| | |
|--|--|
|  <p>1</p> | <p>1. Abra a embalagem do Mix2Vial retirando a tampa selo. Não remova o Mix2Vial da embalagem.</p> |
|  <p>2</p> | <p>2. Coloque o frasco do diluente sobre uma superfície plana e limpa e segure o frasco firmemente. Pegue a embalagem com o Mix2Vial e empurre a ponta do adaptador azul diretamente através da tampa de borracha do frasco do diluente.</p> |

| | |
|---|--|
|  <p>3</p> | <p>3. Retire cuidadosamente a embalagem do dispositivo Mix2Vial, segurando na borda e empurrando verticalmente para cima. Assegurar que somente a embalagem seja retirada e não o dispositivo Mix2Vial.</p> |
|  <p>4</p> | <p>4. Coloque o frasco do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco de diluente com o dispositivo 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.</p> |
|  <p>5</p> | <p>5. Com uma mão, segure a lateral do dispositivo Mix2Vial e com a outra, segure a lateral do frasco de diluente e desconecte o conjunto, cuidadosamente, em duas partes. Descarte o frasco do solvente, com o adaptador azul acoplado ao Mix2Vial.</p> |
|  <p>6</p> | <p>6. Misture suavemente o frasco do produto, com o adaptador transparente acoplado, até que toda a substância seja completamente dissolvida. Não agitar.</p> |
|  <p>7</p> | <p>7. Introduza ar em uma seringa vazia e estéril. Com o frasco do produto em pé, conecte a seringa no encaixe do Mix2Vial. Injete ar dentro do frasco-ampola do produto.</p> |

Aspiração e aplicação

| | |
|--|---|
|  <p>8</p> | <p>8. Enquanto a seringa estiver plugada e pressionada, inverta o sistema verticalmente para baixo e aspire a solução dentro da seringa, puxando o êmbolo para trás lentamente.</p> |
|  <p>9</p> | <p>9. Agora que toda a solução foi transferida para a seringa, segure firmemente o cilindro da seringa (mantendo o êmbolo para baixo) e desconecte o adaptador transparente do Mix2Vial da seringa.</p> |

Para a injeção de **Beriate® P** é recomendado o uso de seringas descartáveis de plástico uma vez que as superfícies de todas as seringas de vidro tendem a aderir soluções deste tipo.

Administrar a solução lentamente por via intravenosa (ver “Método de administração”), tendo o cuidado de garantir que não entre sangue na seringa com o produto.

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 $< 1/100$
Raras: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
Muito raras: $< 1/10.000$ (incluindo casos isolados relatados)

Doenças do sistema imunológico

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, queimação e ardor no local da injeção, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, erupção de pele, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, aperto no peito, zumbidos, vômitos ou sibilos) foram muito raramente observadas e podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Os pacientes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII. A ocorrência de inibidores se manifesta como uma resposta clínica insuficiente. Nesses casos, recomenda-se consultar um centro de hemofilia especializado.

A experiência de estudos clínicos com **Beriate® P** em pacientes não tratados previamente é muito limitada. Portanto, dados válidos sobre a incidência de inibidores específicos clinicamente relevantes não podem ser fornecidos.

Distúrbios gerais

Em situações muito raras foi observado febre.

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

10. SUPERDOSE

Não são conhecidos até o momento sintomas de superdose com o fator VIII de coagulação humano.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0112
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 Olímpíadas, 134, 9º andar
CEP: 04551-000 São Paulo – SP
CNPJ 62.969.589/0001-98



USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

CCDS_10.03.2014_v01
ampl_val_24.11.2014

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 |
| 08/05/2014 | 0354863/14-5 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/07/2011 | 576664/11-8 | 1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração nos cuidados de conservação | 18/11/2013 | CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO | VPS | 250, 500 e 1000 UI Pó liofilizado para solução injetável + diluente |
| | | | 24/07/2013 | 0603864/13-6 | 10388 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração moderada do processo de fabricação do produto a granel | 02/12/2013 | ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VPS | 250, 500 e 1000 UI Pó liofilizado para solução injetável + diluente |
| | | | 10/06/2013 | 0459760/13-5 | MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO | 10/04/2014 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 250, 500 e 1000 UI Pó liofilizado para solução injetável + diluente |
| 29/07/2014 | 0613650/14-8 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 26/04/2013 | 0329828/13-1 | 1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial | 23/09/2013 | APRESENTAÇÕES | VP E VPS | 250, 500 e 1000 UI Pó liofilizado para solução injetável + diluente |
| | | | 11/06/2014 | 0462042/13-9 | 7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração da AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE | 21/07/2014 | DIZERES LEGAIS | VP E VPS | 250, 500 e 1000 UI Pó liofilizado para solução injetável + diluente |
| 16/10/2014 | 0931031/14-2 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de | 25/09/2014 | 0798687/14-4 | 7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático) | 25/09/2014 | DIZERES LEGAIS | VP E VPS | 250, 500 e 1000 UI Pó liofilizado para solução injetável + diluente |

| | | | | | | | | | |
|----|----|---|------------|------------------|--|------------|---|----------|--|
| | | Texto de Bula – RDC 60/12 | | | | | | | |
| NA | NA | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 31/10/2014 | 0980606/1 4-7 | 10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado | 24/11/2014 | 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO | VP E VPS | 250, 500 e 1000UI Pó liofilizado para solução injetável + diluyente |