

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

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**
pó liofilizado para solução injetável
500 UI + 1200 UI

Biostate[®]

fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand

APRESENTAÇÃO

Biostate[®] 500 UI FVIII/ 1200 UI FvW: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de fator VIII de coagulação e 1200 UI de fator de von Willebrand em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtroMix2Vial[™].

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 2,4:1 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 contraindicado.
- 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 2,4:1 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 múltímeros 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 contraindicado em indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgica podem ocorrer. Se estes sintomas ocorrerem, os pacientes devem ser orientados a descontinuar imediatamente o uso do medicamento e consultar seu médico.

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. Em caso de choque, os padrões médicos atuais para o tratamento de choque devem ser utilizados.

Hemofilia A

Inibidores

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.

Se os níveis plasmáticos esperados de atividade do fator VIII não forem alcançados ou se a hemorragia não for controlada com a dose apropriada, devem ser realizados testes para a presença de inibidor do FVIII. Em pacientes com elevados níveis de inibidor, a terapêutica de fator VIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. O tratamento deve ser orientado por médicos experientes no tratamento de pacientes com hemofilia A e aqueles com inibidores do fator VIII.

Doença de von Willebrand

Existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos, particularmente em pacientes com fatores de risco, clínicos ou laboratoriais. Portanto, os pacientes sob risco devem ser monitorados para os sinais iniciais de trombose. A profilaxia contra a tromboembolia venosa deve ser instituída de acordo com as recomendações vigentes.

Ao utilizar o fator de von Willebrand, o médico deve estar ciente que o tratamento contínuo pode causar uma elevação excessiva no nível de FVIII:C. Os níveis plasmáticos de FVIII:C devem ser monitorados em pacientes recebendo medicamentos a base de fator de von Willebrand que contém fator VIII de coagulação, a fim de evitar níveis plasmáticos elevados de fator VIII:C por tempo prolongado, os quais podem aumentar o risco de eventos trombóticos e medidas antitrombóticas devem ser consideradas.

Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente pacientes do tipo 3, podem 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. Em pacientes com níveis elevados de inibidores, o tratamento pode não ser eficaz mas também levar para reações anafilactoide e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

Se os níveis plasmáticos esperados de atividade de FvW:RCo não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com uma dose apropriada, um exame deve ser realizado para determinar se um inibidor de FvW está presente.

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 viral

As medidas padrão para evitar infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma incluem a seleção de doadores, triagem de doações individuais e “pools” de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficaz para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando os medicamentos

preparados a partir de sangue ou plasma humanos 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 tais como vírus de imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) e o vírus não-envelopado da hepatite A (HAV).

As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não-envelopados como parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave para as mulheres grávidas e para indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada. A vacinação adequada (hepatite A e B) deve ser considerada para pacientes que fazem uso repetido/regular dos produtos FVIII/FvW derivados de plasma humano.

É altamente recomendável que cada vez que **Biostate**[®] seja administrado a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados a fim de manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

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.

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 regular/repetido com medicamentos derivados do plasma humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Biostate[®] não causa efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Não foram conduzidos estudos de reprodução com **Biostate**[®] em animais.

Doença de von Willebrand

Estudos com grávidas ou lactantes não estão disponíveis. **Biostate**[®] deve ser administrado em mulheres grávidas ou lactantes com deficiência de fator de von Willebrand somente quando claramente indicados, deve-se considerar que o parto confere um aumento do risco de eventos hemorrágicos nesses pacientes.

Hemofilia A

Devido a rara ocorrência de hemofilia A em mulheres, não há estudos do tratamento durante a gestação e a amamentação.

Portanto, o **Biostate**[®] deve ser usado durante a gravidez e a amamentação apenas se forem claramente indicados.

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

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.

Doping

Atenção atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarante do doping conforme lista de referência do COI.

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). Proteger da luz. Não congelar.

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.

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

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

A solução reconstituída deve ser clara ou levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**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 FvW/FVIII (IU/dL)
	FVIII:C [§]	FvW: CoR		
Episódios hemorrágicos espontâneos	10-20	25-50	Inicial	Concentração máxima de FvW >50%, FVIII >30%
	10	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	25	60	Diária	Concentrações mínimas de FvW /FVIII >30% até que a cicatrização seja completa (geralmente, 2-4 dias)
Cirurgias de grande porte	25-35	60-80	Inicial	Concentração máxima de FvW >100%, FVIII >60%
	15-25	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	10-15	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%).

§ Dose aproximada de FVIII:C, baseada na proporção de FvW: CoR para FVIII:C de 2,4:1.

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	Dose única	1	Máximo	>100
	20-25	8-12 horas	2-10	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

MODO DE USAR

Infusão contínua

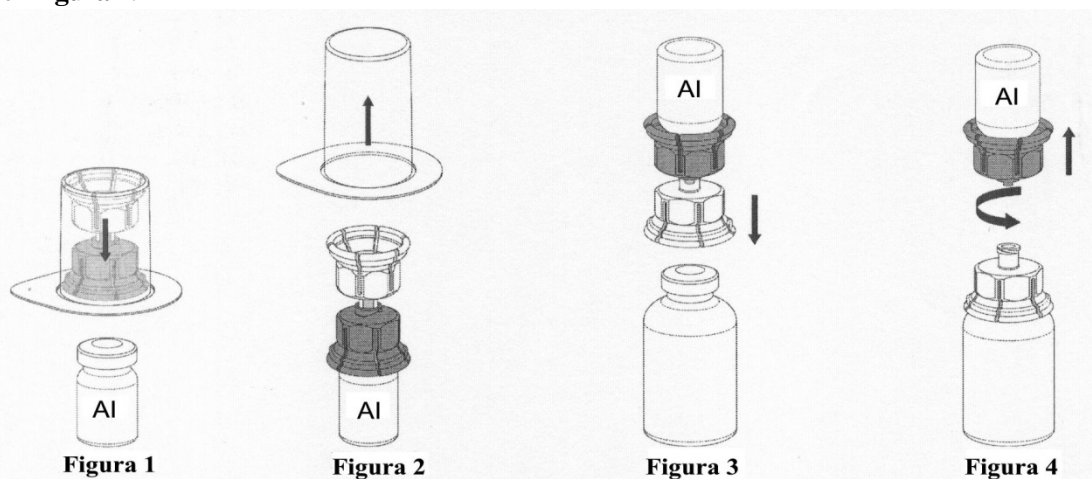
Não foram realizados estudos usando infusão contínua em pacientes. Entretanto, sugere-se que este método é adequado para cobrir procedimentos cirúrgicos. O produto requerido deve ser reconstituído para o mesmo volume e no mesmo diluente para a infusão em bolus e administrado usando-se uma bomba de infusão 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**.



AI = Água para injetáveis

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**[®].

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir são baseadas na literatura científica, estudos clínicos e em experiência após o início da comercialização de pacientes com hemofilia A e doença de von Willebrand.

São utilizadas as seguintes categorias de frequência:

Muito comum > 1/10

Comum > 1/100 e ≤ 1/10

Incomum > 1/1.000 e ≤ 1/100

Raro > 1/10.000 e ≤ 1/1.000

Muito raro ≤ 1/10.000

Desconhecida: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Classificação do sistema de órgão	Reação Adversa*	Frequência
Distúrbios no sangue e sistema linfático	Inibição de FVIII	Incomum
	Inibição de FvW	Desconhecido**
Distúrbios no sistema imunológico	Hipersensibilidade (incluindo dor no peito, desconforto no peito, taquicardia e dor nas costas)	Comum
Exames	Teste da função hepática anormal	Comum
Distúrbios no sistema nervoso	Disgeusia	Comum
Distúrbios vasculares	Eventos tromboembólicos	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Febre	Comum
	Dor de cabeça	Muito Comum

*Eventos adversos julgados como relacionados com **Biostate**[®]

** Observado após início da comercialização, não observado nos estudos clínicos.

Inibição de FVIII: Pacientes com hemofilia A pode desenvolver anticorpos (inibidores) para FVIII. Se a inibição ocorrer, a condição se manifestará como uma resposta clínica insuficiente.

Inibição de FvW: Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos (inibidores) para FvW. Se isso ocorrer, o resultado será uma resposta clínica inadequada. Tais anticorpos são precipitantes e podem ocorrer concomitantemente a reações anafiláticas.

Assim, pacientes com reação anafilática devem ser avaliadas quanto à presença de um inibidor.

Hipersensibilidade (reações alérgicas) incluem: angioedema, queimação e dor aguda no local de infusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, erupções da pele, hipotensão, letargia,

náusea, inquietação, taquicardia, sensação de aperto no peito, formigamento, vômito, respiração ofegante e, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Eventos tromboembólicos: Em pacientes com doença de von Willebrand, há um risco de ocorrência de eventos tromboembólicos, particularmente em pacientes com fatores de risco, clínicos ou laboratoriais.

Pacientes que receberam FvW contendo FVIII, sustentando excessivos níveis plasmáticos de atividade FVIII:C pode ter o risco aumentados de eventos tromboembólicos.

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 foram relatados sintomas de superdose após a administração de fator de von Willebrand e de fator VIII de coagulação. No entanto, o risco de trombose não pode ser excluído no caso de dose extremamente alta, especialmente em pacientes com doença 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.: Cristina J. Nakai

CRF – SP 14.848

Pó liofilizado fabricado por:

CSL Behring (Australia) Pty Ltd.

Broadmeadows – Austrália

Diluyente fabricado por:

CSL Behring GmbH

Marburg – Alemanha

Importado por:

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32

CEP: 04547-004 – São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98



sac@cslbehring.com

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.

CCSI_4.2_V4



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 – Medicamento e Insumos Farmacêuticos – (Alteração na AFE) de Importadora – Responsável Técnico	23/04/2013	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável + 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 - Medicamento e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de Importadora – Responsável Técnico	10/04/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável + 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 – Medicamento e Insumos Farmacêuticos – (Alteração de AFE) de Importadora do produto – Endereço da Sede	21/07/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável + diluente 250 UI + 500 UI 500 UI + 1000 UI
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 liofilizado para solução injetável + diluente 250 UI + 500 UI 500 UI + 1000 UI

23/04/2015	0352959/15-2	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 liofilizado para solução injetável + diluente 250 UI + 500 UI 500 UI + 1000 UI
12/11/2015	0987726/15-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/11/2015	0987726/15-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/11/2015	Contraindicações; Advertências e Precauções.	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável + solução diluente 500 UI + 1000 UI
16/12/2015	1092573/15-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	16/11/2015	0995153/15-9	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula	09/12/2015	Identificação do medicamento; Advertências e precauções; Reações adversas; Superdose.	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável + diluente 500 UI + 1000 UI
20/04/2017	0673453/17-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável + diluente 250 UI + 500 UI 500 UI + 1000 UI
NA	NA	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração	06/02/2018	0101160/18- 0	7162 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE)	16/04/2018	Apresentação; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 6. Como devo usar este	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável + diluente 250 UI + 600 UI 500 UI + 1200 UI

		de Texto de Bula – RDC 60/12			de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE		medicamento?; Dizeres Legais;		
			26/12/2017	2319764/17-1	10393 - PRODUTO BIOLÓGICO – Atualização de especificações e método analítico do princípio ativo, do produto a granel, do produto terminado, do adjuvante e dos estabilizantes que não constam em compêndio oficial;	02/07/2018	Apresentação; Composição; 6. Como devo usar este medicamento?; 3. Características farmacológicas; 8. Posologia e modo de usar;	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável + diluente 250 UI + 600 UI 500 UI + 1200 UI
			26/12/2017	2319769/17-2	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	02/07/2018		VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável + diluente 250 UI + 600 UI 500 UI + 1200 UI