

Haemate[®] P
(fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand)

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável

500 UI FVIII / 1200 UI FvW

Haemate® P

fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand

APRESENTAÇÕES

Haemate® P 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 filtro.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável contém:

fator VIII de coagulação.....	500 UI
fator de von Willebrand.....	1200 UI

Cada 1 mL da solução reconstituída contém:

fator VIII de coagulação.....	50 UI
fator de von Willebrand.....	120 UI

Excipientes: albumina humana, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio, hidróxido de sódio e ácido clorídrico (em pequenas quantidades, para ajuste de pH).

Diluyente: água para injetáveis.

A potência (UI) do fator VIII de coagulação (FVIII) é determinada usando o ensaio cromogênico da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de **Haemate® P** é aproximadamente 2-6 UI de fator VIII de coagulação/mg de proteína.

A potência (UI) do fator von Willebrand (FvW) é medida de acordo com a atividade do cofator ristocetina (FvW:RCo) comparado ao padrão internacional de fator de von Willebrand concentrado. A atividade específica do fator de von Willebrand no **Haemate® P** é de aproximadamente 5-17 UI de fator de von Willebrand/mg de proteína.

Haemate® P é produzido a partir de plasma de doadores humanos.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Haemate® P é indicado para:

- Doença de von Willebrand (DvW)

Profilaxia (prevenção) e tratamento de hemorragias ou sangramento em cirurgias causados pela falta de fator de von Willebrand no paciente, quando o tratamento somente com desmopressina não for eficaz ou não for indicado.

- Hemofilia A (deficiência congênita, ou seja, desde o nascimento, do fator VIII de coagulação)

Profilaxia (prevenção) e tratamento de hemorragias causados pela falta de fator VIII de coagulação no paciente.

Haemate® P também é indicado para o tratamento de deficiência adquirida de fator VIII de coagulação e para o tratamento de pacientes com anticorpos contra o fator VIII de coagulação.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Como **Haemate® P** contém o fator VIII de coagulação e fator de von Willebrand, é importante saber qual o fator que você possui maior necessidade. Se você possui hemofilia A, seu médico irá prescrever **Haemate® P** considerando o número de unidades específicas de fator VIII de coagulação. Se você possui doença de von Willebrand, seu médico irá prescrever **Haemate® P** considerando o número de unidades específicas de fator de von Willebrand.

Fator de von Willebrand

Haemate® P comporta-se da mesma maneira que o fator de von Willebrand presente no corpo humano de pessoas saudáveis.

Além de agir como uma proteína de proteção do fator VIII de coagulação, o fator de von Willebrand tem ação na adesão das plaquetas aos locais de lesão dos vasos e tem papel principal na agregação das plaquetas.

A administração de preparações a base de fator de von Willebrand contendo FVIII:C (fator VIII funcional) restaura o nível de FVIII:C ao normal imediatamente após a primeira infusão.

Fator VIII de coagulação

Haemate® P comporta-se da mesma maneira que o fator VIII de coagulação presente no corpo humano de pessoas saudáveis.

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

Quando administrado a um paciente com hemofilia, o fator VIII de coagulação liga-se ao fator de von Willebrand na circulação.

O fator VIII de coagulação ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X para fator X ativado, que converte a protrombina em trombina. Então, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina e é possível a formação do coágulo.

A hemofilia A é um distúrbio da coagulação sanguínea hereditário, ligado ao sexo, em que o paciente apresenta níveis menores de FVIII, causando hemorragia profusa nas articulações, músculos ou órgãos internos, espontaneamente ou como resultado de traumatismo acidental ou cirúrgico. Com a terapia de reposição ocorre aumento do nível plasmático de FVIII, permitindo uma correção temporária da deficiência do fator e a correção da tendência à sangramento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar o medicamento se tiver alergia a algum componente do produto. Informe seu médico se você tiver alergia a algum medicamento ou alimento.

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

Gerais

Você deve ter um cuidado especial com **Haemate® P**:

- Em caso de reações do tipo alérgica ou anafilática (uma reação alérgica grave que causa tontura ou dificuldade de respiração). Avise seu médico se apresentar sinais de reações alérgicas, como erupções da pele, urticária generalizada, sensação de pressão no tórax, respiração ofegante, pressão baixa e anafilaxia (uma reação alérgica grave que causa tontura ou dificuldade de respiração). **Se esses sintomas ocorrerem, seu médico irá interromper imediatamente o uso do produto.** Na presença de choque, o tratamento padrão será adotado.
- Se for observada a formação de inibidores (anticorpos neutralizantes), o que significa que a aplicação do fator de coagulação não será efetiva e o tratamento não terá sucesso.

Excipiente com efeito conhecido

Sódio:

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW: aproximadamente 113 mmol/L (2,6 mg/mL)

Este medicamento contém até 70 mg de sódio por 1000 UI (0,07mg/UI). Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.

Doença de von Willebrand

Existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos (risco de formação e migração de coágulos para o sistema vascular arterial/venoso com potencial impacto em órgãos), inclusive embolia pulmonar, particularmente em pacientes com fatores de risco conhecidos (por exemplo, períodos próximos a procedimentos cirúrgicos em que não foi feita prevenção contra tromboembolia, situações sem mobilização precoce, obesidade, superdose, câncer). Portanto, seu médico irá monitorar se você apresenta sinais de trombose. A profilaxia contra a tromboembolia venosa deve ser instituída de acordo com as recomendações vigentes.

O tratamento contínuo com o fator de von Willebrand pode causar uma elevação excessiva no nível de FVIII:C. Deste modo, seu médico irá monitorar seus níveis plasmáticos de FVIII:C.

Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator de von Willebrand. A presença de tais inibidores se manifestará na forma de uma resposta clínica insuficiente, levando ao sangramento contínuo. 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. Em pacientes com níveis altos de inibidores, o tratamento pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

Hemofilia A

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII de coagulação é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Em geral, esses inibidores são imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII de coagulação. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a exposição ao fator VIII de coagulação, e o risco é maior dentro dos primeiros 20 dias de exposição. Raramente, os inibidores podem se desenvolver após os primeiros 100 dias de exposição. Foram observados casos de inibidor recorrente após a mudança de um produto de fator VIII de coagulação para outro em pacientes anteriormente tratados, com mais de 100 dias de exposição e com histórico de desenvolvimento de inibidores. Portanto, é recomendável monitorar todos os pacientes cuidadosamente para a ocorrência de inibidores após qualquer troca de produto.

Em geral, todos os pacientes tratados com o fator VIII de coagulação humano devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de inibidores, por observações clínicas apropriadas e testes laboratoriais. Se os níveis plasmáticos de atividade do fator VIII de coagulação esperados não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com uma dose adequada, testes para a presença de inibidor do fator VIII de coagulação devem ser realizados. Em pacientes com níveis elevados de inibidor, a terapia com fator VIII de coagulação pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. A gestão de tais pacientes deve ser orientada por médicos com experiência no cuidado de pacientes com Hemofilia A e aqueles com inibidores do fator VIII de coagulação. Ver também pergunta **8. Quais os Males que Este Medicamento Pode me Causar?**.

Segurança Viral

Quando medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, algumas medidas são tomadas para prevenir risco de transmissão por agentes infecciosos:

- Seleção cuidadosa dos doadores de sangue e plasma;
- Teste de cada doação e dos conjuntos de plasma para sinais de vírus e infecções;
- Inclusão de procedimentos no processo de fabricação para inativação e eliminação de vírus.

Apesar dessas medidas, quando medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também inclui vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

Essas medidas são consideradas eficazes para vírus como da AIDS, hepatite A, B e C. Essas medidas podem ter valor limitado contra o parvovírus B19.

A infecção com parvovírus pode ser séria em grávidas (infecção do bebê) e para indivíduos imunodeficientes ou com um aumento da produção de células vermelhas do sangue devido a alguns tipos de anemia (ex. anemia hemolítica).

Se você recebe produtos derivados do plasma humano de forma regular, seu médico poderá indicar sua vacinação contra a hepatite A e B.

É recomendado que toda vez que você utilize **Haemate® P**, seu médico anote seu nome e o número do lote do medicamento.

Fertilidade, gravidez e lactação

Informe seu médico se você estiver grávida ou amamentando.

Estudos de reprodução com **Haemate® P** em animais não foram realizados.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Doença de von Willebrand

Em relação à doença de von Willebrand, as mulheres são muito mais afetadas que os homens devido ao risco adicional de sangramento durante a menstruação, gravidez, trabalho de parto, parto e complicações ginecológicas. Com base na experiência pós-comercialização, a substituição do fator de von Willebrand no tratamento e na prevenção de sangramentos agudos pode ser recomendada. Não há estudos clínicos disponíveis sobre a terapia de substituição com o fator de von Willebrand em mulheres grávidas ou durante a amamentação.

Hemofilia A

Não há experiência com o uso de fator VIII de coagulação durante a gestação e a amamentação, pois a ocorrência de hemofilia A em mulheres, é rara.

Portanto, o fator de von Willebrand e o fator VIII de coagulação devem ser usados durante a gravidez e a amamentação apenas se forem claramente indicados.

Uso em idosos e crianças

Não há restrições de uso para **Haemate® P** nestes grupos de pacientes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Doping

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

Este medicamento pode causar doping.

Interações medicamentosas

Não há estudo sobre interação de **Haemate® P** com outros medicamentos.

Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto os listados no item **Composição**.

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?

Haemate® P não deve ser armazenado em temperaturas acima de 25 °C. Manter o frasco do produto dentro da embalagem original para proteger da luz. Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a

partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado. Do ponto de vista microbiológico, e considerando que **Haemate® P** não contém conservantes, após a reconstituição a solução deve ser usada imediatamente.

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.

Características físico-químicas e organolépticas

Pó – branco, livre de impurezas

Solução reconstituída - clara ou levemente opalescente.

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?

POSOLOGIA

O tratamento da doença de von Willebrand e da hemofilia A deve ser supervisionado por um médico experiente no tratamento de distúrbios hemostáticos.

a) Doença de von Willebrand

Em geral, 1 UI/kg de FvW:RCo eleva o nível circulante de FvW:RCo em 0,02 UI/mL (2%).

Devem ser atingidos níveis de FvW:RCo > 0,6 UI/mL (60%) e de FVIII:C >0,4 UI/mL (40%).

Em geral, 40-80 UI/kg de fator de von Willebrand (FvW:RCo) e 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal são recomendados para obter a hemostasia.

Pode ser necessária uma dose inicial de 80 UI/kg de fator de von Willebrand, especialmente em pacientes com doença de von Willebrand tipo 3, onde a manutenção de níveis adequados pode exigir doses maiores que para os outros tipos de doença de von Willebrand.

a.1) Prevenção da hemorragia no caso de cirurgia ou de trauma grave

Para a prevenção de sangramento excessivo durante ou após a cirurgia, a administração de **Haemate® P** deve ser iniciada 1 a 2 horas antes do procedimento cirúrgico. Uma dose apropriada deve ser readministrada a cada 12-24 horas. A dose e a duração do tratamento dependem da condição clínica do paciente, do tipo e da gravidade do sangramento e dos níveis de FvW:RCo e FVIII:C. Ao utilizar um medicamento a base de fator VIII de coagulação contendo fator de von Willebrand, o médico deve estar ciente de que o tratamento prolongado pode causar um aumento excessivo de FVIII:C. Após 24-48 horas de tratamento, recomenda-se considerar a redução da dose e/ou aumentar o intervalo entre as administrações a fim de evitar um aumento não controlado de FVIII:C.

a.2) Uso em crianças

A dose para crianças é baseada no peso corpóreo e, em geral, segue a mesma recomendação de dose para adultos. A frequência da administração deve ser sempre orientada para a eficácia clínica no caso em particular.

b) Hemofilia A

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII de coagulação, da localização e extensão da hemorragia e das condições clínicas do paciente.

O número de unidades de fator VIII de coagulação é expresso em Unidades Internacionais, as quais estão relacionadas ao padrão da OMS para os produtos à base de fator VIII de coagulação. A atividade de fator VIII de coagulação no plasma é expressa em porcentagem (em relação ao plasma humano normal) ou em UI (em relação a um Padrão Internacional para FVIII no plasma).

Uma unidade internacional de atividade de fator VIII de coagulação é equivalente à quantidade de fator VIII de coagulação encontrada em 1 mL de plasma humano normal.

b.1) Tratamento sob demanda

O cálculo da dose requerida de fator VIII de coagulação é baseado na constatação empírica de que 1 UI de fator VIII de coagulação por kg de peso corpóreo eleva a atividade plasmática do fator VIII de coagulação em cerca de 2% da atividade normal (2UI/dL). A dose requerida é determinada pela seguinte fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corpóreo (kg)} \times \text{aumento desejado de fator VIII de coagulação (\% ou UI/dL)} \times 0,5$$

A quantidade a ser administrada e a frequência das aplicações deverão sempre ser orientadas para a eficácia clínica, em casos individuais.

Nos eventos hemorrágicos mostrados a seguir, não se deve permitir que o nível de atividade do fator VIII de coagulação caia abaixo do nível de atividade plasmática de referência (expresso em porcentagem do valor normal ou UI/dL) durante o período correspondente. A tabela a seguir pode ser usada como orientação da dose para os episódios de sangramento e para o uso em cirurgia.

Grau de hemorragia / tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII de coagulação necessário (% ou UI/dL)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia		
Hemartrose inicial, sangramento muscular ou oral	20-40	Repetir a cada 12-24 horas. Pelo menos 1 dia, até a resolução do sangramento, conforme indicado pela dor, ou até a cicatrização.
Hemartrose, sangramento muscular ou oral mais extensos	30-60	Repetir a infusão a cada 12-24 horas por 3-4 dias ou mais, até que a dor e a incapacidade aguda sejam resolvidas.
Hemorragias com risco de vida	60-100	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até o desaparecimento do risco.

Cirurgia		
Cirurgia de pequeno porte, incluindo extração dentária	30-60	Repetir a cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até a cicatrização.
Cirurgia de grande porte	80-100 (pré e pós-operatório)	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até a cicatrização adequada da ferida e, depois, durante pelo menos mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de coagulação de 30%-60% (UI/dL).

b.2) Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo de hemorragias em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são 20 a 40 UI de fator VIII:C por kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes mais jovens, pode ser necessário diminuir o intervalo entre as doses ou aumentar as doses.

Durante o curso do tratamento, recomenda-se que os níveis de fator VIII de coagulação sejam determinados como guia para a determinação da dose a ser administrada e para a frequência das infusões. No caso particular de intervenções cirúrgicas maiores, o monitoramento preciso da terapia de substituição através da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático) é indispensável. A resposta ao fator VIII de coagulação pode variar entre os pacientes, atingindo níveis diferentes de recuperação “in vivo” e demonstrando meias-vidas diferentes.

Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII de coagulação (ver item 4. **O que devo saber antes de usar este medicamento?**).

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de **Haemate® P** em pacientes não tratados previamente não foram estabelecidas.

População pediátrica

Não há dados disponíveis de estudos clínicos em relação à posologia de **Haemate® P** para crianças.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

MODO DE USAR

Método de administração

Para uso intravenoso.

O profissional da saúde irá reconstituir o produto conforme as instruções do item **Reconstituição**.

A solução reconstituída deve atingir a temperatura ambiente ou a temperatura corporal antes da aplicação. Aplicar lentamente por via intravenosa, em uma velocidade confortável para o paciente. Uma vez que o produto tenha sido transferido para a seringa, deve ser usado imediatamente.

Se for necessário administrar grandes quantidades do fator, isso também pode ser feito por infusão. Para tal, o produto reconstituído deve ser transferido para um sistema de infusão apropriado.

A velocidade de injeção ou de infusão não deve exceder 4 mL por minuto. Seu médico irá observar se você apresentará alguma reação durante a injeção/infusão. Se for observada qualquer reação que possa estar relacionada com a administração de **Haemate® P**, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou a

aplicação deve ser interrompida (ver pergunta **4. O que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?**).

Instruções gerais

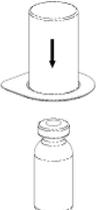
A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração/aspiração o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Mesmo quando as instruções para a reconstituição são corretamente seguidas, não é raro observar a presença de alguns flocos ou partículas. O filtro incluído no dispositivo de transferência “Mix2Vial” remove completamente essas partículas. A filtração não influencia o cálculo da dose. Não usar soluções visivelmente turvas ou soluções que ainda contenham flocos ou partículas após a filtração. A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas.

Incompatibilidades

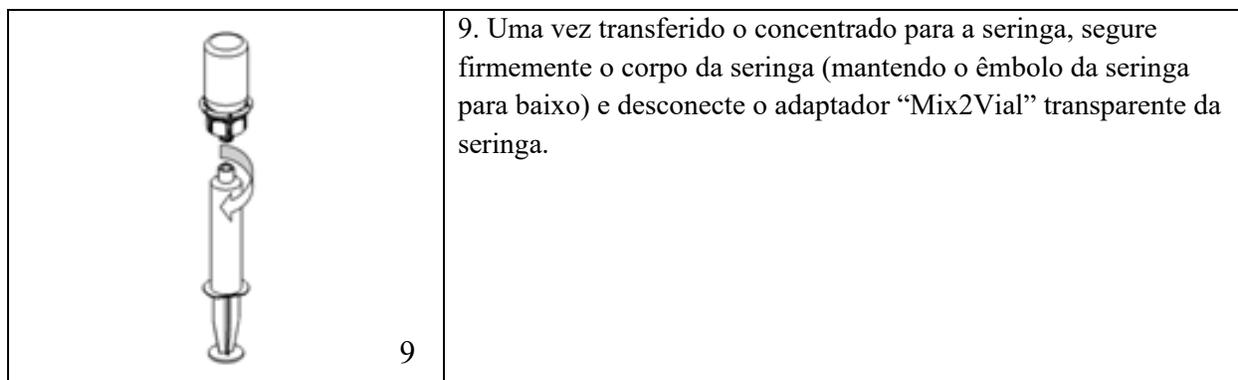
Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto os listados no item **Composição**.

Reconstituição

- Deixar o diluente atingir a temperatura ambiente.
- Assegurar que as tampas dos frascos do produto e do diluente foram retiradas, os batoques foram tratados com solução antisséptica e estes foram secos antes da abertura da embalagem do dispositivo de transferência “Mix2Vial”.

 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem externa.</p>
 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Coloque o frasco do diluente sobre uma superfície plana e limpa, e segure o frasco firmemente. Pegue o “Mix2Vial” junto com a embalagem externa e empurre a ponta da cânula do adaptador azul para baixo através do batoque do frasco do diluente.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Remova cuidadosamente a embalagem externa do conjunto “Mix2Vial” segurando na borda e puxando verticalmente para cima. Assegurar que somente a embalagem externa seja retirada e não o conjunto “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 conjunto “Mix2Vial” conectado e empurre a ponta da cânula do adaptador transparente através da tampa do frasco do produto. O diluente irá fluir automaticamente para o frasco do produto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Com uma mão segure o lado do produto do conjunto “Mix2Vial” e com a outra mão segure o lado do diluente e desconecte o conjunto cuidadosamente em duas partes para evitar a formação de espuma excessiva na dissolução do produto. Descartar o frasco de diluente com o adaptador azul do “Mix2Vial” conectado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Gire suavemente o frasco do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Puxe o ar em uma seringa vazia e estéril. Enquanto o frasco do produto estiver na posição vertical, junte a seringa ao conector do “Mix2Vial”. Injete o ar no frasco do produto.</p>
 <p>8</p>	<p>8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema de cabeça para baixo e aspire o concentrado para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.</p>



Para injeção de **Haemate® P**, o uso de seringas descartáveis de plástico é recomendado, uma vez que a superfície de vidro de todas as seringas tende a aderir soluções deste tipo.

A solução deve ser administrada lentamente por via intravenosa, a uma taxa não superior a 4 ml por minuto, garantindo que não entre sangue na seringa com o produto. Todo material não utilizado deve ser descartado de forma adequada.

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, cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, **Haemate® P** pode causar efeitos adversos, embora nem todas as pessoas os apresentem.

Informe imediatamente seu médico se algum efeito adverso ocorra, mesmo que não listado nessa bula.

As reações adversas descritas a seguir são baseadas em experiência após o início da comercialização.

Resumo do perfil de segurança

Durante o tratamento com **Haemate® P** em adultos e adolescentes, as seguintes reações adversas podem ocorrer:

Hipersensibilidade ou reação alérgica, eventos tromboembólicos e febre. Além disso, os pacientes podem desenvolver inibidores para o fator VIII de coagulação e para o fator de von Willebrand.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela a seguir está de acordo com o órgão de sistema de classificação MedDRA. São utilizadas as seguintes categorias de frequência:

Muito comum: $\geq 1/10$; Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$; Incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$; Rara: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$; Muito rara: $< 1/10.000$; Desconhecida: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Local	Reação adversa	Frequência
Transtornos do sistema hematológico e linfático	Hipervolemia	Desconhecida
	Hemólise	Desconhecida
	Inibição do FvW	Muito rara
	Inibição do FVIII	Muito rara

Transtornos gerais e condições no local de aplicação	Febre	Muito rara
Transtornos do sistema imunológico	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Muito rara
Transtornos do sistema vascular	Trombose Eventos tromboembólicos	Muito rara Muito rara

Descrição das reações adversas selecionadas

Sistema hematológico (sangue) e linfático: quando doses muito grandes ou repetidas frequentemente são necessárias ou quando estão presentes inibidores ou quando cuidado pré e pós-cirúrgico está envolvido, todos os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de hipervolemia. Além disso, aqueles pacientes com grupos sanguíneos A, B e AB devem ser monitorados quanto aos sinais de hemólise intravascular e/ou de valores decrescentes do hematócrito.

Transtornos gerais e condições no local de aplicação: em ocasiões muito raras foi observada febre.

Sistema imunológico: reações de hipersensibilidade ou alérgicas foram observadas muito raramente e, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Essas reações podem incluir sintomas como: angioedema, queimação e ardor no local de infusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, urticária, pressão baixa, letargia, náusea, inquietação, aumento dos batimentos do coração, aperto no peito, formigamento, vômito, respiração ofegante.

- Doença de von Willebrand

Sistema hematológico (sangue) e linfático: muito raramente, os pacientes com doença de von Willebrand podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator de von Willebrand. Se isso ocorrer, o resultado será uma resposta clínica não adequada, levando ao sangramento contínuo. Isso ocorre principalmente em pacientes com uma forma específica da doença de von Willebrand, o tipo 3. Esses anticorpos são precipitantes e podem ocorrer concomitantemente com reações anafiláticas. Portanto, se você apresentar reação anafilática, seu médico irá avaliar se você apresenta um inibidor. Nesses casos, recomenda-se que seja contatado um centro especializado em hemofilia.

Sistema vascular (sangue): muito raramente, existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos/tromboembólicos (risco de formação e migração de coágulos para o sistema vascular arterial/venoso com potencial impacto em órgãos), incluindo embolia pulmonar. Em pacientes recebendo medicamentos contendo fator de von Willebrand, os níveis plasmáticos elevados de FVIII:C por tempo prolongado podem aumentar o risco de eventos trombóticos (ver pergunta **4. O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?**).

- Hemofilia A

Sistema hematológico (sangue) e linfático: Os pacientes com hemofilia A podem desenvolver, muito raramente, anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator VIII de coagulação. Se isso ocorrer, haverá uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contratado um centro especializado em hemofilia. Ver pergunta **4. O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?**.

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas esperadas em crianças são as mesmas esperadas para adultos.

Relatos de suspeitas de reações adversas

Relatos de suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento são importantes. Eles permitem o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas.

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 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 de medicamento a base de fator de von Willebrand com alto teor de fator VIII de coagulação.

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

Registro: 1.0151.0106

Produzido por: **CSL Behring GmbH**
Marburg - Alemanha

Importado e Registrado 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



**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

CCPIL_30.08.18_V7



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2013	0242079/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2013	0079311/13-6	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	25/03/2013	Apresentações Dizeres legais	VP/VPS	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
16/10/2013	0871204/13-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA OBS: Submissão da versão adequada da bula.	NA	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
03/06/2015	0494243/15-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	500/1200 UI
27/10/2016	2432341/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
16/01/2017	0081221/17-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição	VP/VPS	500/1200 UI e 1000/2400 UI

		- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							
09/08/2018	0789465/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	Apresentação Composição O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? / Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
05/10/2018	0967808/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição Como este medicamento funciona? Posologia e modo de usar	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
01/02/2019	0101695/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2018	0249003/18-0	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula	27/12/2018	Composição Como este medicamento funciona? Resultados de eficácia Advertências e precauções Posologia e modo de usar	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
26/11/2020	4173902/20-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
14/04/2021	1428059/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação	04/06/2020	1777205/20-2	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova	15/03/2021	Advertências e precauções / O que devo saber antes de	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI

		de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Apresentação Comercial		usar este medicamento? Cuidados de armazenamento do medicamento / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Posologia e Modo de Usar / Como devo usar este medicamento? Reações adversas / Quais os males que este medicamento pode me causar?		
11/04/2024	0462103/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	0713788/23-5	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	11/03/2024	Apresentações 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI
10/10/2024	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI

Haemate[®] P
(fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand)

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável

250 UI FVIII / 600 UI FvW
500 UI FVIII / 1200 UI FvW
1000 UI FVIII / 2400 UI FvW

Haemate® P

fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand

APRESENTAÇÕES

Haemate® P 250 UI FVIII / 600 UI FvW: embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de fator VIII de coagulação e 600 UI de fator de von Willebrand em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa e 2 compressas embebidas com álcool).

Haemate® P 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, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa e 2 compressas embebidas com álcool).

Haemate® P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW: embalagem com 1 frasco-ampola com 1000 UI de fator VIII de coagulação e 2400 UI de fator de von Willebrand em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 15 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 20 mL, 1 kit de punção venosa e 2 compressas embebidas com álcool).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Haemate® P 250 UI FVIII / 600 UI FvW

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável contém:

fator VIII de coagulação.....	250 UI
fator de von Willebrand.....	600 UI

Cada 1 mL da solução reconstituída contém:

fator VIII de coagulação.....	50 UI
fator de von Willebrand.....	120 UI

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável contém:

fator VIII de coagulação.....	500 UI
fator de von Willebrand.....	1200 UI

Cada 1 mL da solução reconstituída contém:

fator VIII de coagulação.....	50 UI
fator de von Willebrand.....	120 UI

Haemate® P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável contém:

fator VIII de coagulação.....	1000 UI
fator de von Willebrand.....	2400 UI

Cada 1 mL da solução reconstituída contém:

fator VIII de coagulação.....	66,6 UI
fator de von Willebrand.....	160 UI

Excipientes: albumina humana, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio, hidróxido de sódio e ácido clorídrico (em pequenas quantidades, para ajuste de pH).

Diluyente: água para injetáveis.

A potência (UI) do fator VIII de coagulação (FVIII) é determinada usando o ensaio cromogênico da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de **Haemate® P** é aproximadamente 2-6 UI de fator VIII de coagulação/mg de proteína.

A potência (UI) do fator von Willebrand (FvW) é medida de acordo com a atividade do cofator ristocetina (FvW:RCo) comparado ao padrão internacional de fator de von Willebrand concentrado. A atividade específica do fator de von Willebrand no **Haemate® P** é de aproximadamente 5-17 UI de fator de von Willebrand/mg de proteína.

Haemate® P é produzido a partir de plasma de doadores humanos.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Haemate® P é indicado para:

- Doença de von Willebrand (DvW)

Profilaxia (prevenção) e tratamento de hemorragias ou sangramento em cirurgias causados pela falta de fator de von Willebrand no paciente, quando o tratamento somente com desmopressina não for eficaz ou não for indicado.

- Hemofilia A (deficiência congênita, ou seja, desde o nascimento, do fator VIII de coagulação)

Profilaxia (prevenção) e tratamento de hemorragias causados pela falta de fator VIII de coagulação no paciente.

Haemate® P também é indicado para o tratamento de deficiência adquirida de fator VIII de coagulação e para o tratamento de pacientes com anticorpos contra o fator VIII de coagulação.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Como **Haemate® P** contém o fator VIII de coagulação e fator de von Willebrand, é importante saber qual o fator que você possui maior necessidade. Se você possui hemofilia A, seu médico irá prescrever **Haemate® P** considerando o número de unidades específicas de fator VIII de coagulação. Se você possui doença de von Willebrand, seu médico irá prescrever **Haemate® P** considerando o número de unidades específicas de fator de von Willebrand.

Fator de von Willebrand

Haemate® P comporta-se da mesma maneira que o fator de von Willebrand presente no corpo humano de pessoas saudáveis.

Além de agir como uma proteína de proteção do fator VIII de coagulação, o fator de von Willebrand tem ação na adesão das plaquetas aos locais de lesão dos vasos e tem papel principal na agregação das plaquetas.

A administração de preparações a base de fator de von Willebrand contendo FVIII:C (fator VIII funcional) restaura o nível de FVIII:C ao normal imediatamente após a primeira infusão.

Fator VIII de coagulação

Haemate® P comporta-se da mesma maneira que o fator VIII de coagulação presente no corpo humano de pessoas saudáveis.

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

Quando administrado a um paciente com hemofilia, o fator VIII de coagulação liga-se ao fator de von Willebrand na circulação.

O fator VIII de coagulação ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X para fator X ativado, que converte a protrombina em trombina. Então, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina e é possível a formação do coágulo.

A hemofilia A é um distúrbio da coagulação sanguínea hereditário, ligado ao sexo, em que o paciente apresenta níveis menores de FVIII, causando hemorragia profusa nas articulações, músculos ou órgãos internos, espontaneamente ou como resultado de traumatismo acidental ou cirúrgico. Com a terapia de reposição ocorre aumento do nível plasmático de FVIII, permitindo uma correção temporária da deficiência do fator e a correção da tendência à sangramento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar o medicamento se tiver alergia a algum componente do produto.

Informe seu médico se você tiver alergia a algum medicamento ou alimento.

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

Gerais

Você deve ter um cuidado especial com **Haemate® P**:

- Em caso de reações do tipo alérgica ou anafilática (uma reação alérgica grave que causa tontura ou dificuldade de respiração). Avise seu médico se apresentar sinais de reações alérgicas, como erupções da pele, urticária generalizada, sensação de pressão no tórax, respiração ofegante, pressão baixa e anafilaxia (uma reação alérgica grave que causa tontura ou dificuldade de respiração). **Se esses sintomas**

ocorrerem, seu médico irá interromper imediatamente o uso do produto. Na presença de choque, o tratamento padrão será adotado.

- Se for observada a formação de inibidores (anticorpos neutralizantes), o que significa que a aplicação do fator de coagulação não será efetiva e o tratamento não terá sucesso.

Excipiente com efeito conhecido

Sódio:

Haemate® P 250 UI FVIII / 600 UI FvW: aproximadamente 113 mmol/L (2,6 mg/mL).

Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW: aproximadamente 113 mmol/L (2,6 mg/mL)

Haemate® P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW: aproximadamente 150 mmol/L (3,5 mg/mL).

Este medicamento contém até 70 mg de sódio por 1000 UI (0,07mg/UI). Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.

Doença de von Willebrand

Existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos (risco de formação e migração de coágulos para o sistema vascular arterial/venoso com potencial impacto em órgãos), inclusive embolia pulmonar, particularmente em pacientes com fatores de risco conhecidos (por exemplo, períodos próximos à procedimentos cirúrgicos em que não foi feita prevenção contra tromboembolia, situações sem mobilização precoce, obesidade, superdose, câncer). Portanto, seu médico irá monitorar se você apresenta sinais de trombose. A profilaxia contra a tromboembolia venosa deve ser instituída de acordo com as recomendações vigentes.

O tratamento contínuo com o fator de von Willebrand pode causar uma elevação excessiva no nível de FVIII:C. Deste modo, seu médico irá monitorar seus níveis plasmáticos de FVIII:C.

Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator de von Willebrand. A presença de tais inibidores se manifestará na forma de uma resposta clínica insuficiente, levando ao sangramento contínuo. 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. Em pacientes com níveis altos de inibidores, o tratamento pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

Hemofilia A

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII de coagulação é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Em geral, esses inibidores são imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII de coagulação. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a exposição ao fator VIII de coagulação, e o risco é maior dentro dos primeiros 20 dias de exposição. Raramente, os inibidores podem se desenvolver após os primeiros 100 dias de exposição. Foram observados casos de inibidor recorrente após a mudança de um produto de fator VIII de coagulação para outro em pacientes anteriormente tratados, com mais de 100 dias de exposição e com histórico de desenvolvimento de inibidores. Portanto, é recomendável monitorar todos os pacientes cuidadosamente para a ocorrência de inibidores após qualquer troca de produto.

Em geral, todos os pacientes tratados com o fator VIII de coagulação humano devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de inibidores, por observações clínicas apropriadas e testes laboratoriais. Se os níveis plasmáticos de atividade do fator VIII de coagulação esperados não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com uma dose adequada, testes para a presença de inibidor do fator VIII de coagulação devem ser realizados. Em pacientes com níveis elevados de inibidor, a terapia com fator VIII de coagulação pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. A gestão de tais pacientes deve ser orientada por médicos com experiência no cuidado de pacientes com Hemofilia A e aqueles com inibidores do fator VIII de coagulação. Ver também pergunta **8. Quais os Males que Este Medicamento Pode me Causar?**.

Segurança Viral

Quando medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, algumas medidas são tomadas para prevenir risco de transmissão por agentes infecciosos:

- Seleção cuidadosa dos doadores de sangue e plasma;
- Teste de cada doação e dos conjuntos de plasma para sinais de vírus e infecções;
- Inclusão de procedimentos no processo de fabricação para inativação e eliminação de vírus.

Apesar dessas medidas, quando medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também inclui vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

Essas medidas são consideradas eficazes para vírus como da AIDS, hepatite A, B e C. Essas medidas podem ter valor limitado contra o parvovírus B19.

A infecção com parvovírus pode ser séria em grávidas (infecção do bebê) e para indivíduos imunodeficientes ou com um aumento da produção de células vermelhas do sangue devido a alguns tipos de anemia (ex. anemia hemolítica).

Se você recebe produtos derivados do plasma humano de forma regular, seu médico poderá indicar sua vacinação contra a hepatite A e B.

É recomendado que toda vez que você utilize **Haemate® P**, seu médico anote seu nome e o número do lote do medicamento.

Fertilidade, gravidez e lactação

Informe seu médico se você estiver grávida ou amamentando.

Estudos de reprodução com **Haemate® P** em animais não foram realizados.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Doença de von Willebrand

Em relação à doença de von Willebrand, as mulheres são muito mais afetadas que os homens devido ao risco adicional de sangramento durante a menstruação, gravidez, trabalho de parto, parto e complicações ginecológicas. Com base na experiência pós-comercialização, a substituição do fator de von Willebrand

no tratamento e na prevenção de sangramentos agudos pode ser recomendada. Não há estudos clínicos disponíveis sobre a terapia de substituição com o fator de von Willebrand em mulheres grávidas ou durante a amamentação.

Hemofilia A

Não há experiência com o uso de fator VIII de coagulação durante a gestação e a amamentação, pois a ocorrência de hemofilia A em mulheres, é rara.

Portanto, o fator de von Willebrand e o fator VIII de coagulação devem ser usados durante a gravidez e a amamentação apenas se forem claramente indicados.

Uso em idosos e crianças

Não há restrições de uso para **Haemate® P** nestes grupos de pacientes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Doping

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

Este medicamento pode causar doping.

Interações medicamentosas

Não há estudo sobre interação de **Haemate® P** com outros medicamentos.

Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto os listados no item **Composição**.

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?

Haemate® P não deve ser armazenado em temperaturas acima de 25 °C. Manter o frasco do produto dentro da embalagem original para proteger da luz. Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado. Do ponto de vista microbiológico, e considerando que **Haemate® P** não contém conservantes, após a reconstituição a solução deve ser usada imediatamente.

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.

Características físico-químicas e organolépticas

Pó – branco, livre de impurezas

Solução reconstituída - clara ou levemente opalescente.

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?

POSOLOGIA

O tratamento da doença de von Willebrand e da hemofilia A deve ser supervisionado por um médico experiente no tratamento de distúrbios hemostáticos.

a) Doença de von Willebrand

Em geral, 1 UI/kg de FvW:RCo eleva o nível circulante de FvW:RCo em 0,02 UI/mL (2%).

Devem ser atingidos níveis de FvW:RCo > 0,6 UI/mL (60%) e de FVIII:C >0,4 UI/mL (40%).

Em geral, 40-80 UI/kg de fator de von Willebrand (FvW:RCo) e 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal são recomendados para obter a hemostasia.

Pode ser necessária uma dose inicial de 80 UI/kg de fator de von Willebrand, especialmente em pacientes com doença de von Willebrand tipo 3, onde a manutenção de níveis adequados pode exigir doses maiores que para os outros tipos de doença de von Willebrand.

a.1) Prevenção da hemorragia no caso de cirurgia ou de trauma grave

Para a prevenção de sangramento excessivo durante ou após a cirurgia, a administração de **Haemate® P** deve ser iniciada 1 a 2 horas antes do procedimento cirúrgico. Uma dose apropriada deve ser readministrada a cada 12-24 horas. A dose e a duração do tratamento dependem da condição clínica do paciente, do tipo e da gravidade do sangramento e dos níveis de FvW:RCo e FVIII:C. Ao utilizar um medicamento a base de fator VIII de coagulação contendo fator de von Willebrand, o médico deve estar ciente de que o tratamento prolongado pode causar um aumento excessivo de FVIII:C. Após 24-48 horas de tratamento, recomenda-se considerar a redução da dose e/ou aumentar o intervalo entre as administrações a fim de evitar um aumento não controlado de FVIII:C.

a.2) Uso em crianças

A dose para crianças é baseada no peso corpóreo e, em geral, segue a mesma recomendação de dose para adultos. A frequência da administração deve ser sempre orientada para a eficácia clínica no caso em particular.

b) Hemofilia A

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII de coagulação, da localização e extensão da hemorragia e das condições clínicas do paciente.

O número de unidades de fator VIII de coagulação é expresso em Unidades Internacionais, as quais estão relacionadas ao padrão da OMS para os produtos à base de fator VIII de coagulação. A atividade de fator VIII de coagulação no plasma é expressa em porcentagem (em relação ao plasma humano normal) ou em UI (em relação a um Padrão Internacional para FVIII no plasma).

Uma unidade internacional de atividade de fator VIII de coagulação é equivalente à quantidade de fator VIII de coagulação encontrada em 1 mL de plasma humano normal.

b.1) Tratamento sob demanda

O cálculo da dose requerida de fator VIII de coagulação é baseado na constatação empírica de que 1 UI de fator VIII de coagulação por kg de peso corpóreo eleva a atividade plasmática do fator VIII de coagulação em cerca de 2% da atividade normal (2UI/dL). A dose requerida é determinada pela seguinte fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corpóreo (kg)} \times \text{aumento desejado de fator VIII de coagulação (\% ou UI/dL)} \times 0,5$$

A quantidade a ser administrada e a frequência das aplicações deverão sempre ser orientadas para a eficácia clínica, em casos individuais.

Nos eventos hemorrágicos mostrados a seguir, não se deve permitir que o nível de atividade do fator VIII de coagulação caia abaixo do nível de atividade plasmática de referência (expresso em porcentagem do valor normal ou UI/dL) durante o período correspondente. A tabela a seguir pode ser usada como orientação da dose para os episódios de sangramento e para o uso em cirurgia.

Grau de hemorragia / tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII de coagulação necessário (% ou UI/dL)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia		
Hemartrose inicial, sangramento muscular ou oral	20-40	Repetir a cada 12-24 horas. Pelo menos 1 dia, até a resolução do sangramento, conforme indicado pela dor, ou até a cicatrização.
Hemartrose, sangramento muscular ou oral mais extensos	30-60	Repetir a infusão a cada 12-24 horas por 3-4 dias ou mais, até que a dor e a incapacidade aguda sejam resolvidas.
Hemorragias com risco de vida	60-100	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até o desaparecimento do risco.
Cirurgia		
Cirurgia de pequeno porte, incluindo extração dentária	30-60	Repetir a cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até a cicatrização.
Cirurgia de grande porte	80-100 (pré e pós-operatório)	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até a cicatrização adequada da ferida e, depois, durante pelo menos mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de coagulação de 30%-60% (UI/dL).

b.2) Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo de hemorragias em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são 20 a 40 UI de fator VIII:C por kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos,

especialmente em pacientes mais jovens, pode ser necessário diminuir o intervalo entre as doses ou aumentar as doses.

Durante o curso do tratamento, recomenda-se que os níveis de fator VIII de coagulação sejam determinados como guia para a determinação da dose a ser administrada e para a frequência das infusões. No caso particular de intervenções cirúrgicas maiores, o monitoramento preciso da terapia de substituição através da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático) é indispensável. A resposta ao fator VIII de coagulação pode variar entre os pacientes, atingindo níveis diferentes de recuperação “in vivo” e demonstrando meias-vidas diferentes.

Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII de coagulação (ver item **4. O que devo saber antes de usar este medicamento?**).

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de **Haemate® P** em pacientes não tratados previamente não foram estabelecidas.

População pediátrica

Não há dados disponíveis de estudos clínicos em relação à posologia de **Haemate® P** para crianças.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

MODO DE USAR

Método de administração

Para uso intravenoso.

O profissional da saúde irá reconstituir o produto conforme as instruções do item **Reconstituição**.

A solução reconstituída deve atingir a temperatura ambiente ou a temperatura corporal antes da aplicação. Aplicar lentamente por via intravenosa, em uma velocidade confortável para o paciente. Uma vez que o produto tenha sido transferido para a seringa, deve ser usado imediatamente.

Se for necessário administrar grandes quantidades do fator, isso também pode ser feito por infusão. Para tal, o produto reconstituído deve ser transferido para um sistema de infusão apropriado.

A velocidade de injeção ou de infusão não deve exceder 4 mL por minuto. Seu médico irá observar se você apresentará alguma reação durante a injeção/infusão. Se for observada qualquer reação que possa estar relacionada com a administração de **Haemate® P**, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou a aplicação deve ser interrompida (ver pergunta **4. O que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?**).

Instruções gerais

A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração/aspiração o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Mesmo quando as instruções para a reconstituição são corretamente seguidas, não é raro observar a presença de alguns flocos ou partículas. O filtro incluído no dispositivo de transferência “Mix2Vial” remove completamente essas partículas. A filtração não influencia o cálculo da dose. Não usar soluções visivelmente turvas ou soluções que ainda contenham flocos ou partículas após a filtração.

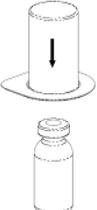
A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas.

Incompatibilidades

Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto os listados no item **Composição**.

Reconstituição (Apresentações com e sem kit)

- Deixar o diluente atingir a temperatura ambiente.
- Assegurar que as tampas dos frascos do produto e do diluente foram retiradas, os batoques foram tratados com solução antisséptica e estes foram secos antes da abertura da embalagem do dispositivo de transferência “Mix2Vial”.

 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem externa.</p>
 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Coloque o frasco do diluente sobre uma superfície plana e limpa, e segure o frasco firmemente. Pegue o “Mix2Vial” junto com a embalagem externa e empurre a ponta da cânula do adaptador azul para baixo através do batoque do frasco do diluente.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Remova cuidadosamente a embalagem externa do conjunto “Mix2Vial” segurando na borda e puxando verticalmente para cima. Assegurar que somente a embalagem externa seja retirada e não o conjunto “Mix2Vial”.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Coloque o frasco do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco de diluente com o conjunto “Mix2Vial” conectado e empurre a ponta da cânula do adaptador transparente através da tampa do frasco do produto. O diluente irá fluir automaticamente para o frasco do produto.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Com uma mão segure o lado do produto do conjunto “Mix2Vial” e com a outra mão segure o lado do diluente e desconecte o conjunto cuidadosamente em duas partes para evitar a formação de espuma excessiva na dissolução do produto. Descartar o frasco de diluente com o adaptador azul do “Mix2Vial” conectado.</p>

 <p>6</p>	<p>6. Gire suavemente o frasco do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Puxe o ar em uma seringa vazia e estéril. Enquanto o frasco do produto estiver na posição vertical, junte a seringa ao conector do “Mix2Vial”. Injete o ar no frasco do produto.</p>
 <p>8</p>	<p>8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema de cabeça para baixo e aspire o concentrado para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Uma vez transferido o concentrado para a seringa, segure firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e desconecte o adaptador “Mix2Vial” transparente da seringa.</p>

Para injeção de **Haemate® P**, o uso de seringas descartáveis de plástico é recomendado, uma vez que a superfície de vidro de todas as seringas tende a aderir soluções deste tipo.

A solução deve ser administrada lentamente por via intravenosa, a uma taxa não superior a 4 ml por minuto, garantindo que não entre sangue na seringa com o produto. Todo material não utilizado deve ser descartado de forma adequada.

Instruções de uso para apresentações com kit administração

É importante que **Haemate® P** seja injetado diretamente em uma veia visível. Não injete nos tecidos circundantes ou em uma artéria. Siga as instruções fornecidas abaixo.

Além dos dispositivos fornecidos na embalagem das apresentações com kit, serão necessários os seguintes materiais que não são fornecidos com **Haemate® P**:

- Garrote
- Gaze esterilizada e fita adesiva ou curativos transparentes para manter a agulha do kit de punção venosa no lugar
- Luvas descartáveis
- Lenços desinfetantes (por exemplo, com álcool 70%) para limpeza de superfícies de apoio
- Recipiente adequado para descarte de material perfurocortante

1. Lavar as mãos

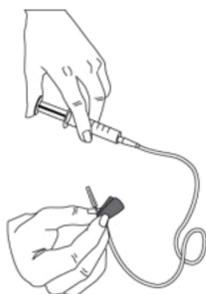
- Lavar e secar bem as mãos
- Caso necessário, utilizar luvas para preparar a infusão

2. Limpeza das superfícies de apoio

- Limpar minuciosamente uma mesa ou outra superfície plana utilizando lenço desinfetante

3. Preparo do kit de administração

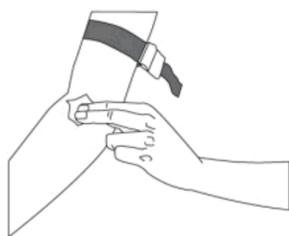
- Conectar a cânula do kit de punção venosa à seringa preenchida com **Haemate® P** (preparada na etapa 9 do item “Reconstituição”)
- Empurrar suavemente o êmbolo da seringa para preencher a cânula do kit de punção venosa com **Haemate® P**



- Reservar o kit de administração em local previamente desinfetado antes de seguir para a próxima etapa

4. Preparo do local de infusão

- Aplicar o garrote acima do local de infusão
- Limpar bem a pele com as compressas embebidas com álcool e esperar secar



5. Infusão

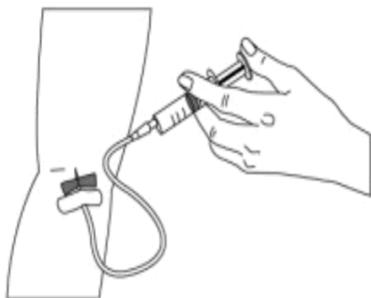
- Inserir a agulha borboleta do kit de punção venosa na veia



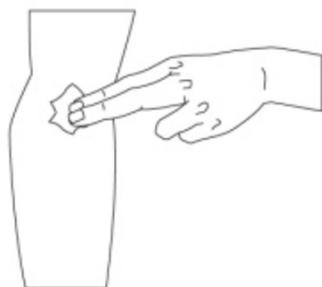
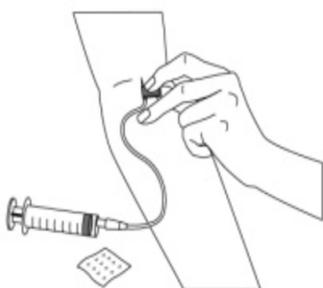
- Se necessário, utilizar gaze esterilizada e fita adesiva ou curativos transparentes para segurar a agulha no lugar
- Para garantir que a agulha foi inserida corretamente na veia, puxar suavemente o êmbolo da seringa para trás e verificar se há sangue na cânula do kit de punção venosa



- Se houver sangue, a agulha está em uma veia. Se não houver sangue, remover a agulha e repetir o procedimento utilizando um novo kit de punção venosa em um local de infusão diferente
- Remover o garrote
- Apertar o êmbolo da seringa lentamente, a uma taxa de aproximadamente 4 ml por minuto, de forma que a infusão não gere desconforto, mas garantindo que o sangue não entre na cânula do kit de punção venosa



- Após infundir toda quantidade de **Haemate® P**, remover a agulha e cobrir o local de infusão com um curativo, mantendo pressão no local por alguns segundos



- Descartar toda solução não utilizada, os frascos-ampola vazios e todo material utilizado para infusão em um recipiente adequado para resíduos perfuro cortante.

Recomenda-se que o nome do paciente e número do lote constante no rótulo de **Haemate® P** sejam registrados todas as vezes que o medicamento for utilizado.

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, cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, **Haemate® P** pode causar efeitos adversos, embora nem todas as pessoas os apresentem.

Informe imediatamente seu médico se algum efeito adverso ocorra, mesmo que não listado nessa bula. As reações adversas descritas a seguir são baseadas em experiência após o início da comercialização.

Resumo do perfil de segurança

Durante o tratamento com **Haemate® P** em adultos e adolescentes, as seguintes reações adversas podem ocorrer:

Hipersensibilidade ou reação alérgica, eventos tromboembólicos e febre. Além disso, os pacientes podem desenvolver inibidores para o fator VIII de coagulação e para o fator de von Willebrand.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela a seguir está de acordo com o órgão de sistema de classificação MedDRA. São utilizadas as seguintes categorias de frequência:

Muito comum: $\geq 1/10$; Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$; Incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$; Rara: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$; Muito rara: $< 1/10.000$; Desconhecida: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Local	Reação adversa	Frequência
Transtornos do sistema hematológico e linfático	Hipervolemia	Desconhecida
	Hemólise	Desconhecida
	Inibição do FvW	Muito rara
	Inibição do FVIII	Muito rara
Transtornos gerais e condições no local de aplicação	Febre	Muito rara
Transtornos do sistema imunológico	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Muito rara
Transtornos do sistema vascular	Trombose	Muito rara
	Eventos tromboembólicos	Muito rara

Descrição das reações adversas selecionadas

Sistema hematológico (sangue) e linfático: quando doses muito grandes ou repetidas frequentemente são necessárias ou quando estão presentes inibidores ou quando cuidado pré e pós-cirúrgico está envolvido, todos os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de hipervolemia. Além disso, aqueles pacientes com grupos sanguíneos A, B e AB devem ser monitorados quanto aos sinais de hemólise intravascular e/ou de valores decrescentes do hematócrito.

Transtornos gerais e condições no local de aplicação: em ocasiões muito raras foi observada febre.

Sistema imunológico: reações de hipersensibilidade ou alérgicas foram observadas muito raramente e, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Essas reações podem incluir sintomas como: angioedema, queimação e ardor no local de infusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, urticária, pressão baixa, letargia, náusea, inquietação, aumento dos batimentos do coração, aperto no peito, formigamento, vômito, respiração ofegante.

- Doença de von Willebrand

Sistema hematológico (sangue) e linfático: muito raramente, os pacientes com doença de von Willebrand podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator de von Willebrand. Se isso ocorrer, o resultado será uma resposta clínica não adequada, levando ao sangramento contínuo. Isso ocorre principalmente em pacientes com uma forma específica da doença de von Willebrand, o tipo 3. Esses anticorpos são precipitantes e podem ocorrer concomitantemente com reações anafiláticas. Portanto, se você apresentar reação anafilática, seu médico irá avaliar se você apresenta um inibidor. Nesses casos, recomenda-se que seja contatado um centro especializado em hemofilia.

Sistema vascular (sangue): muito raramente, existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos/tromboembólicos (risco de formação e migração de coágulos para o sistema vascular arterial/venoso com potencial impacto em órgãos), incluindo embolia pulmonar. Em pacientes recebendo medicamentos contendo fator de von Willebrand, os níveis plasmáticos elevados de FVIII:C por tempo prolongado podem aumentar o risco de eventos trombóticos (ver pergunta **4. O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?**).

- Hemofilia A

Sistema hematológico (sangue) e linfático: Os pacientes com hemofilia A podem desenvolver, muito raramente, anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator VIII de coagulação. Se isso ocorrer, haverá uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contratado um centro especializado em hemofilia. Ver pergunta **4. O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?**.

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas esperadas em crianças são as mesmas esperadas para adultos.

Relatos de suspeitas de reações adversas

Relatos de suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento são importantes. Eles permitem o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas.

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 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 de medicamento a base de fator de von Willebrand com alto teor de fator VIII de coagulação.

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

Registro: 1.0151.0106

Produzido por: **CSL Behring GmbH**
Marburg – Alemanha

Importado e Registrado 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



**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
USO SOB PRESCRIÇÃO
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

CCPIL_30.08.18_V6



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2013	0242079/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2013	0079311/13-6	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	25/03/2013	Apresentações Dizeres legais	VP/VPS	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
16/10/2013	0871204/13-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA OBS: Submissão da versão adequada da bula.	NA	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
03/06/2015	0494243/15-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	500/1200 UI
27/10/2016	2432341/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI
16/01/2017	0081221/17-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição	VP/VPS	500/1200 UI e 1000/2400 UI

		- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							
09/08/2018	0789465/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	Apresentação Composição O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? / Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
05/10/2018	0967808/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição Como este medicamento funciona? Posologia e modo de usar	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
01/02/2019	0101695/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2018	0249003/18-0	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula	27/12/2018	Composição Como este medicamento funciona? Resultados de eficácia Advertências e precauções Posologia e modo de usar	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
26/11/2020	4173902/20-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
14/04/2021	1428059/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação	04/06/2020	1777205/20-2	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova	15/03/2021	Apresentações Composição Advertências e precauções / O que	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI

		de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Apresentação Comercial		devo saber antes de usar este medicamento? Cuidados de armazenamento do medicamento / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Posologia e Modo de Usar / Como devo usar este medicamento? Reações adversas / Quais os males que este medicamento pode me causar?		
11/04/2024	0462103/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2023	0713788/23-5	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	11/03/2024	Apresentações 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI
10/10/2024	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/10/2024	1388418/24-2	11980 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 68. Exclusão de uma embalagem - Menor (*)	NA	Apresentações Composição 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções	VP/VPS	250/600 UI 500/1200 UI 1000/2400 UI