

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

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

**500 UI / 1200 UI**  
**1000 UI / 2400 UI**

**Haemate® P**

fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand

**APRESENTAÇÕES**

**Haemate® P 500 UI/ 1200 UI:** 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.

**Haemate® P 1000 UI/ 2400 UI:** 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 e 1 dispositivo de transferência com filtro.

**VIA INTRAVENOSA**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

**Haemate® P 500 UI/ 1200 UI**

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/ 2400 UI:**

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.

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.

Excipiente com efeito conhecido

Sódio:

**Haemate® P 500 UI/ 1.200 UI:** aproximadamente 113 mmol/L (2,6 mg/mL).

**Haemate® P 1.000 UI/ 2.400 UI:** aproximadamente 150 mmol/L (3,5 mg/mL).

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

**Haemate® P** é indicado para:

#### **Doença de von Willebrand**

Profilaxia e tratamento de hemorragias ou sangramento em cirurgias, quando o tratamento com desmopressina isolada for ineficaz ou contraindicado.

#### **Hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII de coagulação)**

Profilaxia e tratamento de hemorragias.

**Haemate® P** é indicado, também, 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. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

#### **Referências bibliográficas**

- Clinical study of Humate-P for serious life- or limb-threatening bleeding or emergency surgery in subjects with von Willebrand's disease. Blood (2000) 96 (11) 48 a, Blood (2000) 96 (11) 567a

Hemophilia (2000) 6, 227

- Safety and efficacy of Haemate P in Canadian patients with von Willebrand's disease. Hemophilia (1998) 4 (Suppl. 3) 33-39.

- FUKUI, H. et al.: Hemostatic effect of a heat-treated factor VIII concentrate (Haemate P) in von Willebrand's disease. Blut (1988) 56: 171-178.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

#### **Fator de von Willebrand**

**Haemate® P** comporta-se da mesma maneira que o fator de von Willebrand (FvW) endógeno.

Além de seu papel de proteína de proteção do fator VIII de coagulação (FVIII), o FvW tem ação mediadora na adesão das plaquetas aos sítios de lesão vascular e desempenha um papel principal na agregação plaquetária.

A administração do FvW permite a correção das anormalidades hemostáticas exibidas pelos pacientes que sofrem de deficiência de FvW em dois níveis:

- O FvW restabelece a adesão plaquetária ao subendotélio vascular no sítio de lesão vascular (pois se liga tanto ao subendotélio vascular como à membrana da plaqueta), proporcionando hemostasia primária, conforme demonstrado pela diminuição do tempo de sangramento. Esse efeito ocorre imediatamente e é demasiadamente dependente do alto conteúdo de múltímeros de alto peso molecular do FvW.
- O FvW produz correção tardia da deficiência de FVIII de coagulação associada. Após a administração por via intravenosa, o FvW liga-se ao FVIII endógeno (o qual é produzido normalmente pelo paciente) e, ao estabilizar esse fator, evita a sua degradação rápida. Com isso, a administração de FvW de coagulação puro (medicamento contendo FvW e baixo nível de FVIII) restabelece o nível de FVIII:C ao normal como um efeito secundário após a primeira infusão, com um ligeiro atraso.

A administração de preparações a base de FvW contendo FVIII:C 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 FVIII endógeno.

O complexo fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand é constituído 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 FvW 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, devido a níveis reduzidos de FVIII e resulta em 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 de sangramento.

### Propriedades Farmacocinéticas

#### Fator de von Willebrand

A farmacocinética de **Haemate® P** foi avaliada em 28 pacientes com doença de von Willebrand (tipo 1: n=10, tipo 2A: n=10, tipo 2M: n=1, tipo 3: n=7) na ausência de sangramento. A mediana da meia-vida terminal de FvW:RCo (modelo de dois compartimentos) foi 9,9 horas (intervalo: 2,8 a 51,1 horas). A mediana da meia-vida inicial foi 1,47 horas (intervalo: 0,28 a 13,86 horas). A mediana da recuperação “in vivo” para a atividade de FvW:RCo foi 1,9 (UI/dL)/(UI/kg) [intervalo: 0,6 a 4,5 (UI/dL)/(UI/kg)]. A mediana da área sob a curva (ASC) foi 1.664 UI/dL\*h (intervalo: 142 a 3.846 UI/dL\*h), a mediana do tempo médio de residência foi 13,7 horas (intervalo: 3,0 a 44,6 horas) e a mediana da depuração foi 4,81 mL/kg/h (intervalo: 2,08 a 53,0 mL/kg/h).

Os níveis de pico plasmático de FvW ocorrem, em geral, cerca de 50 minutos após a injeção. O nível de pico plasmático de FVIII ocorre entre 1 e 1,5 horas após a injeção.

**Fator VIII de coagulação**

Após a injeção intravenosa há um aumento rápido da atividade do FVIII no plasma (FVIII:C), seguido por uma diminuição rápida na atividade e uma taxa de diminuição subsequente mais lenta. Os estudos em pacientes com hemofilia A demonstraram uma mediana de meia-vida de 12,6 horas (intervalo: 5,0 a 27,7 horas). Foi obtida uma mediana geral de recuperação “in vivo” do FVIII de 1,73 UI/dL por UI/kg (intervalo: 0,5 a 4,13). Em um estudo, a mediana do tempo de residência foi de 19,0 horas (intervalo: 14,8 a 40,0 horas), a mediana da área sob a curva (ASC) foi de 36,1 horas (%\*horas) / (UI/kg) (intervalo: 14,8 a 72,4 (%\*horas) /UI/kg) e a mediana da depuração foi de 2,8 mL/h/kg (intervalo: 1,4 a 6,7 mL/h/kg).

**População pediátrica**

Não há dados farmacocinéticos disponíveis para crianças menores de 12 anos.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da fórmula.

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES****Hipersensibilidade**

É possível que reações alérgicas de hipersensibilidade ocorram. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais iniciais de reações de hipersensibilidade incluindo erupções da pele, urticária generalizada, sensação de pressão no tórax, respiração ofegante, hipotensão e anafilaxia. Se sintomas de hipersensibilidade ocorrerem, o uso do produto deve ser descontinuado imediatamente e o médico deve ser informado. Em casos de choque o tratamento padrão deve ser adotado.

**Haemate® P** contém até 70 mg de sódio por 1.000 UI e isso deve ser levado em consideração ao tratar pacientes em dieta com restrição de sal.

**Doença de von Willebrand**

Existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos, incluindo embolia pulmonar, particularmente em pacientes com fatores de risco, clínicos ou laboratoriais, conhecidos (por exemplo, períodos perioperatórios em que não foi feita profilaxia contra tromboembolia, situações sem mobilização precoce, obesidade, superdose, câncer). 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 do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator de von Willebrand. 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 elevados 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, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma, usando um teste modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a exposição ao fator VIII 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. Casos de inibidor recorrente foram observados 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 esperados não forem atingidos ou se o sangramento não for controlado com uma dose adequada, testes para a presença de inibidor FVIII devem ser realizados. Em pacientes com níveis elevados de inibidor, a terapia com fator VIII 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 item “**9. Reações adversas**”.

### 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-envelopado como Parvovírus B19. A infecção pelo Parvovírus B19 pode ser grave para as mulheres grávidas (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (por exemplo, anemia hemolítica). A vacinação adequada (hepatite A e B) deve ser considerada para pacientes que fazem uso repetido/regular dos produtos FVIII/FvW derivados de plasma humanos. É altamente recomendável que cada vez que Haemate® P 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.

### Fertilidade, gravidez e lactação

Não foram conduzidos estudos de reprodução com **Haemate® P** em animais.

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

**Doença de Von Willebrand**

Na doença de von Willebrand considerando a sua hereditariedade autossômica, 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**

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

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**

**Haemate® P** não causa 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.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não há estudo sobre a 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”.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**Haemate® P** deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). 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.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### MODO DE USAR

#### Método de administração

Para uso intravenoso.

Reconstituir o produto conforme as instruções a seguir. 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 grandes quantidades do fator tiverem que ser administradas, isso também pode ser feito por infusão.

Para tal, transferir o produto reconstituído para um sistema de infusão apropriado.

A velocidade de injeção ou de infusão não deve exceder 4 mL por minuto. Observar o paciente para qualquer reação imediata. 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, com base na condição clínica do paciente (ver o item “5. Advertências e Precauções”).

#### 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.


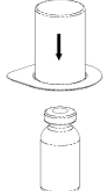
A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas.

#### 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>1</p>	<p>1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem externa.</p>
 <p>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>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>

 <p style="text-align: right;">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.

Administre a solução lentamente por via intravenosa, garantindo que não entre sangue na seringa com o produto.

Todo material não utilizado deve ser descartado de forma adequada.

## 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%).

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

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

Uma dose inicial de 80 UI/kg de fator de von Willebrand pode ser necessária, 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 FvW e contendo FVIII, o médico deve estar ciente 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 FVIII, da localização e extensão da hemorragia e das condições clínicas do paciente.

O número de unidades de FVIII é expresso em Unidades Internacionais, as quais estão relacionadas ao padrão da OMS para os produtos à base de FVIII. A atividade de FVIII 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.

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:

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

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.

<b>Grau de hemorragia / tipo de procedimento cirúrgico</b>	<b>Nível de fator VIII necessário (% ou UI/dL)</b>	<b>Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)</b>
<b>Hemorragia</b>		
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.
<b>Cirurgia</b>		
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 30%-60% (UI/dL).

**b.1) 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 determinar os níveis de FVIII 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 FVIII 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 FVIII. Se os níveis esperados de atividade plasmática do FVIII não forem alcançados ou se o sangramento não for controlado com uma dose adequada, deve-se determinar se há presença de inibidor de FVIII. Em pacientes com alto nível de inibidores, o tratamento com FVIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. A conduta no tratamento desses pacientes deve ser determinada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia.

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

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

**Transtornos do sistema hematológico 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.

**Transtornos do sistema imunológico:** reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimação e dor aguda no local de infusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, erupções da pele, hipotensão, letargia, náusea, inquietação, taquicardia, sensação de pressão no tórax, formigamento, vômito, respiração ofegante) foram observadas muito raramente e, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

### - Doença de von Willebrand

**Transtornos do sistema hematológico e linfático:** muito raramente, os pacientes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para o fator de von Willebrand. Se isso ocorrer, o resultado será uma resposta clínica inadequada levando ao sangramento contínuo. Esses anticorpos são precipitantes e podem ocorrer concomitantemente com reações anafiláticas. Portanto, os pacientes apresentando reação anafilática devem ser avaliados quanto à presença de um inibidor.

Em tais casos recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

**Transtornos do sistema vascular:** muito raramente, existe um risco de ocorrência de eventos trombóticos/tromboembólicos (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 o item “5.

**Advertências e Precauções”).**

### - Hemofilia A

**Transtornos do sistema hematológico 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 contactado um centro especializado em hemofilia.

Ver o item “5. Advertências e Precauções” para informações sobre a segurança relacionada a agentes transmissíveis.

### 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.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](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 de medicamento a base de fator de von Willebrand com alto teor de fator VIII de coagulação.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS 1.0151.0106

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF-SP 14.848

**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](mailto:sac@cslbehring.com)

**USO RESTRITO A HOSPITAIS  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

CCDS\_07.01.14\_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
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	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	250/600 UI, 500/1200 UI e 1000/2400 UI

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							
16/01/2017	0081221/17-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição	VP/VPS	500/1200 UI 1000/2400 UI
09/08/2018	-	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 IMPORTADOR A 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