

Biostate®

fator VIII de coagulação/fator de von Willebrand

APRESENTAÇÃO

Biostate® 500 UI FVIII / 1200 UI FvW: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de fator VIII de coagulação e 1200 UI de fator de von Willebrand em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro Mix2Vial™.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução reconstituída nominalmente contém 50 UI de atividade de fator VIII de coagulação (FVIII:C) e 120 UI de atividade do fator de von Willebrand (FvW).

Excipientes: sacarose, citrato de sódio, cloreto de sódio, trometamol, cloreto de cálcio, caprilato de sódio e albumina.

A atividade do do fator de von Willebrand é determinada usando ligação plaquetária da glicoproteína Ib (FvW:Ac). A atividade do FvW é expressa em unidades internacionais (UI) e 1 UI de FvW:Ac é equivalente a 1 UI do cofator de ristocetina (FvW:CoR) de acordo com a norma da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Antes da adição de albumina, a atividade específica de **Biostate®** é nominalmente 50 UI de FVIII:C por mg de proteína total. **Biostate®** contém outras proteínas, tais como fibrinogênio, fibronectina, imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG) e fator de crescimento transformador-β (TGF-β), as quais estão presentes em níveis significativamente inferiores em comparação ao plasma normal. Quando expressa por mg de proteína coagulável (fibrinogênio), a atividade específica do produto final é nominalmente de 300 UI de FvW:Ac por mg e de 150 UI de FVIII:C por mg, com base na proporção 2,4:1 de FvW e FVIII em **Biostate®**.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Biostate® é indicado para:

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

A doença de von Willebrand é uma doença hemorrágica em que o paciente apresenta baixos níveis de fator de von Willebrand, ou fator de von Willebrand anormal no sangue. Pessoas com doença de von Willebrand tendem a levar mais tempo do que o normal para formar coágulos de

sangue, e tendem a ter sangramentos na pele e membranas mucosas, tais como o nariz, boca e intestinos. Como o fator de von Willebrand proporciona estabilidade para o factor VIII no sangue, que é uma proteína frágil, os pacientes com a doença de von Willebrand também podem apresentar baixos níveis de fator VIII no sangue.

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar **Biostate**[®] se tiver hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

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

Hipersensibilidade

Reações tipo alérgica podem ocorrer, se você apresentar sintomas como reações alérgicas na pele, urticária, bolinhas rosadas na pele, com coceira, aperto no peito, dificuldade para respirar, rubor, tontura ao se levantar após estar sentado ou deitado e anafilaxia, avise seu médico imediatamente e procure um serviço de urgência. Em caso de choque, os padrões médicos atuais para o tratamento de choque devem ser utilizados.

Hemofilia A

Durante o tratamento de pacientes com hemofilia A, pode ocorrer a formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII. Esses anticorpos podem inibir a ação do fator VIII. O risco do paciente desenvolver inibidores está relacionado ao contato com o fator VIII. O risco é maior nos primeiros 20 dias após o início do tratamento e raramente ocorre após os primeiros 100 dias de tratamento.

Casos de inibidores recorrentes (baixo título) foram observados após a troca de um produto contendo fator VIII para outro em pacientes tratados previamente com mais de 100 dias de exposição e que tinham um histórico anterior de desenvolvimento de inibidores.

Assim, após a troca do produto, ou quando os níveis esperados de atividade do fator VIII no sangue não forem alcançados ou se a hemorragia não for controlada com a dose apropriada seu médico irá monitorá-lo, por meio de observações clínicas e testes laboratoriais apropriados, para verificar se você apresenta inibidores. Caso você estiver com elevados níveis de inibidor, o tratamento com fator VIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. O tratamento deve ser orientado por seu médico.

Doença de von Willebrand

Existe um risco de ocorrência de obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo, particularmente se você apresentar fatores de risco, clínicos ou laboratoriais. Estes eventos podem estar relacionados à produção de fator VIII em níveis maiores do que o normal. Portanto, seu médico deverá monitorá-lo para os sinais iniciais de trombose.

Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente pacientes do tipo 3, podem produzir inibidores do fator de von Willebrand. Esses anticorpos podem ocorrer em estreita associação com reações anafiláticas. Assim, pacientes com reações anafiláticas ou se o sangramento não for controlado com uma dose apropriada deverão ser avaliados quanto à presença de um inibidor.

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 eficazes 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 como vírus HIV, vírus da hepatite A, B e C. Essas medidas podem ser de valor limitado contra vírus parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser séria para as mulheres grávidas e para indivíduos com imunodeficiência ou com aumento na produção de células vermelhas do sangue devido a alguns tipos de anemia. O seu médico poderá solicitar que se vacine contra a hepatite A e hepatite B.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Informe seu médico se você estiver grávida ou amamentando.

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

Doença de von Willebrand

Biostate[®] deve ser administrado em mulheres grávidas ou lactantes com deficiência de fator de von Willebrand somente quando claramente indicados, deve-se considerar que no parto há um aumento no risco de ocorrer hemorragias.

Hemofilia A

Devido a rara ocorrência de hemofilia A em mulheres, não há estudos do tratamento durante a gestação e a amamentação. Portanto, o **Biostate**[®] deve ser usado durante a gravidez e a amamentação apenas se forem claramente indicados.

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

Interações medicamentosas

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

Doping

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

O produto não contém conservantes antimicrobianos, portanto, deverá ser usado dentro de 3 horas após a reconstituição.

A solução não utilizada deve ser descartada apropriadamente. O produto deve ser usado somente em um paciente em uma única vez. Se ocorrer a formação de um coágulo ou um gel, não usar o produto e retorná-lo ao distribuidor indicado na embalagem.

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

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

A solução reconstituída deve ser 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?

DOSE

As doses recomendadas na **Tabela 1** (doença de von Willebrand) e na **Tabela 2** (Hemofilia A) são um guia geral para a terapia. As doses de carga e de manutenção exatas e os intervalos entre doses devem ser baseados na condição clínica do paciente e na resposta à terapia. Análises laboratoriais devem ser realizadas para assegurar que as concentrações plasmáticas desejadas de FVIII e FvW foram atingidas.

Tabela 1: Guia de doses para doença de von Willebrand*

Indicação	Dose (UI/kg)		Frequência de dose	% especificada de FVIII/FvW (UI/dL)
	FVIII:C [§]	FvW: Ac ¹		
Episódios hemorrágicos espontâneos	10-20	25-50	Inicial	Concentração máxima de FvW > 50%, FVIII > 30%
	10	25	Doses subsequentes a cada 12-24 horas	Concentrações mínimas de FvW / FVIII > 30% até cessar a hemorragia (geralmente, 2-4 dias)
Cirurgias de pequeno porte	25	60	Diária	Concentrações mínimas de FvW / FVIII > 30% até que a cicatrização seja completa (geralmente, 2-4 dias)
Cirurgias de grande porte	25-35	60-80	Inicial	Concentração máxima de FvW > 100%, FVIII > 60%
	15-25	30-60	Doses subsequentes a cada 12-24 horas	Concentrações mínimas de FvW / FVIII > 50% até que a cicatrização seja completa (geralmente, 5-10 dias)
Profilaxia	10-15	25-40	3 vezes por semana	Mínimo 1

¹ Equivalente a FvW:CoR

* Para pacientes com níveis muito reduzidos de FvW, por exemplo, <10% do normal (as doses podem necessitar de ajuste para baixo, se os níveis basais forem > 20%).

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

Tabela 2: Guia de doses para Hemofilia A

Indicação	Dose (UI/kg)	Frequência da dose	Dia(s) de tratamento ou duração	% especificada de FVIII (UI/dL)
Pequena hemorragia	10-15	12-24 horas	1-2	Máximo 20-30
Hemorragia moderada a grave Ex.: sangramento nas articulações	15-40	8-24 horas	1-4	Máximo 30-80
Hemorragia fatal Ex.: hemorragia no interior do crânio	50-60 20-25	Dose única 8-12 horas	1 2-10	Máximo > 100 Mínimo 80-100
Cirurgia de pequeno porte	20-30	Dose única	pré-operatória	Máximo 40-60
	20-25	12 horas	1-3	Mínimo 40-50
	20-30	24 horas	≥ 4	Mínimo 20-30
Cirurgia de grande porte	40-50	Dose única	pré-operatória	Máximo 80-100
	20-25	8-12 horas	1-3	Mínimo 80-100
	15-20	8-12 horas	4-6	Mínimo 60-80
	10-20	12 horas	≥ 7	Mínimo 40-60
Odontologia Ex.: procedimentos odontológicos invasivos, extrações, cirurgias	35-40 25-30	Dose única 12 horas	pré-operatória 1-3	Máximo 70-80 Mínimo 50-60
Profilaxia	25-40	3 vezes por semana	progressivo	Mínimo 1

Observação: A dose pré-operatória é a dose de ataque antes da cirurgia, dia 1 é o dia da cirurgia e as concentrações mínimas precisam ser mantidas acima da especificação no dia da cirurgia e posteriormente.

Para limpeza odontológica extensa ou cirurgia, concentrações mais elevadas podem ser necessárias para períodos maiores de tempo. A utilização de um agente antifibrinolítico em auxílio ao fator de substituição é fortemente recomendada após extrações dentárias.

MODO DE USAR

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

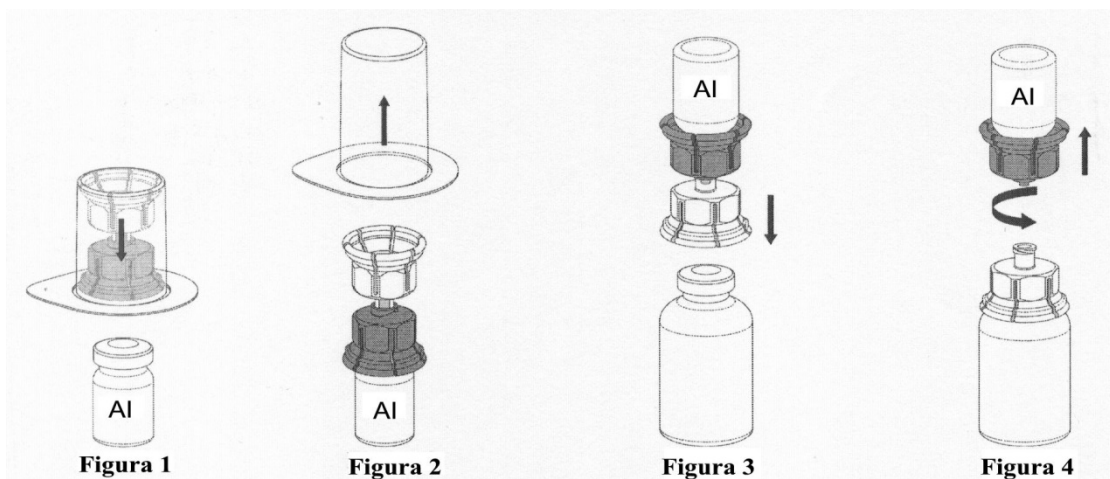
Monitoramento

Recomenda-se determinar a concentração plasmática de fator VIII no paciente em intervalos adequados e durante o tratamento de hemorragia grave.

Reconstituição

1. Antes da reconstituição, deixar os frascos de **Biostate**[®] e de água para injetáveis atingirem uma temperatura entre 20°C e 30°C.
2. Retirar as tampas da parte superior dos frascos de **Biostate**[®] e de água para injetáveis.
3. Aplicar um antisséptico adequado sobre a tampa de borracha exposta de ambos os frascos e deixar secar.
4. Abrir a embalagem externa do dispositivo de transferência Mix2Vial[™] com filtro, desprendendo a tampa selo. **Se a tampa selo não estiver intacta ou houver dúvida sobre a integridade do dispositivo Mix2Vial[™], não usar e retornar ao distribuidor indicado na embalagem.** Colocar

o frasco-ampola de água para injetáveis em uma superfície plana e segurá-lo firmemente. Pegar o dispositivo Mix2Vial™ junto com sua embalagem externa e invertê-lo. Empurrar a cânula de plástico azul do Mix2Vial™ firmemente através da tampa de borracha do frasco-ampola de água para injetáveis - Ver **Figura 1**.



AI = Água para injetáveis

5. Segurando o frasco-ampola de água para injetáveis, retirar cuidadosamente a embalagem externa do dispositivo Mix2Vial™, tomando cuidado para deixar o Mix2Vial™ conectado firmemente ao frasco-ampola de água para injetáveis. Assegurar que somente a embalagem seja retirada e não o Mix2Vial™ (Ver **Figura 2**).
6. Segurar firmemente o frasco-ampola de **Biostate**® em uma superfície plana, inverter o frasco-ampola de água para injetáveis com o Mix2Vial™ conectado e empurrar a extremidade da cânula de plástico transparente do Mix2Vial™ firmemente através da tampa de borracha do frasco-ampola de **Biostate**® (Ver **Figura 3**). A água será transferida para dentro do frasco-ampola por meio de vácuo. **No caso pouco provável de não haver vácuo no frasco-ampola, não usar o produto e retorná-lo ao distribuidor indicado na embalagem.**
7. Com os frascos-ampola de água para injetáveis e de **Biostate**® ainda unidos, girar suavemente o frasco-ampola do produto para assegurar a dissolução completa do conteúdo. Evitar a formação excessiva de espuma. Uma solução límpida ou levemente opalescente é geralmente obtida dentro de 2 a 5 minutos. A solução deve ser usada conforme descrito no item **Administração**.
8. Uma vez dissolvido todo conteúdo do frasco-ampola de **Biostate**®, segurar firmemente as partes transparente e azul do Mix2Vial™, desrosqueá-las e separá-las (Ver **Figura 4**). Descartar o frasco-ampola de água para injetáveis vazio e a parte azul do Mix2Vial™ em um recipiente apropriado.

Nota:

O dispositivo Mix2Vial™ destina-se a filtrar o conteúdo de um único frasco de **Biostate**®.

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

Não refrigerar a solução reconstituída.

Administração

1. Com o frasco-ampola de **Biostate**® na posição vertical para cima, conectar uma seringa descartável de plástico à parte de plástico transparente do Mix2Vial™. Inverter o sistema e transferir a solução de **Biostate**® reconstituída para a seringa puxando o êmbolo para trás

lentamente. Uma seringa de grande volume pode ser utilizada para misturar o conteúdo de vários frascos de **Biostate**[®] reconstituído.

2. Uma vez transferida a solução de **Biostate**[®] para a seringa, segurar firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e separar o Mix2Vial[™] da seringa. Descartar o Mix2Vial[™] (parte de plástico transparente) e o frasco-ampola vazio de **Biostate**[®] em um recipiente de descarte apropriado. Conectar na seringa uma agulha para injeção adequada para administrar a solução de **Biostate**[®] reconstituída. Não usar o dispositivo Mix2Vial[™] para injeção.
3. Administrar a dose lentamente (geralmente em 5 minutos ou conforme o paciente tolerar) por via intravenosa. Quando o conteúdo de mais de um frasco for administrado é conveniente reunir a quantidade total em uma seringa de grande volume ou em uma bolsa estéril antes da administração. Isso deve ser feito em condições assépticas.
4. Para reduzir o risco de contaminação microbiológica, usar o produto imediatamente após a sua reconstituição ou preparação. A solução não deve ser armazenada. Se a reconstituição foi realizada em condições assépticas e a integridade e esterilidade dos acessórios foram mantidas, a infusão deve ser administrada dentro de 3 horas após a reconstituição, no caso do uso rotineiro. Este produto é de uso único, qualquer solução remanescente no frasco-ampola deve ser descartada apropriadamente.
5. A solução não deve ser adicionada ou misturada a outros fluidos a serem administrados, incluindo sangue total.

Os profissionais de saúde responsáveis pela aplicação do produto devem ser treinados adequadamente nas técnicas de preparação e administração de **Biostate**[®].

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

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

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

Classificação do sistema de órgão	Reação Adversa*	Frequência
Distúrbios no sangue e sistema linfático	Inibição do FVIII	Comum
	Inibição do FvW	Desconhecido**
Distúrbios no sistema imunológico	Hipersensibilidade (incluindo dor no peito, desconforto no peito, taquicardia e dor nas costas)	Comum
Exames	Teste da função hepática anormal	Incomum
Distúrbios no sistema nervoso	Alteração no paladar	Incomum

Distúrbios vasculares	Obstrução dos vasos sanguíneos	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Febre	Comum
	Dor de cabeça	Muito Comum

*Eventos adversos julgado como relacionado com **Biostate**[®]

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

Inibição do FVIII: Pacientes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos (inibidores) para FVIII.

Se a inibição ocorrer, a condição se manifestará como uma resposta clínica insuficiente.

Inibição do FvW: Pacientes com doença von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos (inibidores) para FvW. Se isso ocorrer, o resultado será uma resposta clínica inadequada. Tais anticorpos são precipitantes e podem ocorrer concomitantemente a reações anafiláticas. Assim, pacientes com reação anafilática devem ser avaliadas quanto à presença de um inibidor.

Hipersensibilidade (reações alérgicas) incluem: inchaço, queimação e dor aguda no local de infusão, calafrios, rubor, dor de cabeça, erupções da pele, pressão baixa, apatia, enjoo, inquietação, taquicardia, sensação de aperto no peito, formigamento, vômito, respiração ofegante e, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (reação alérgica incluindo choque).

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

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

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 em pacientes com doença de von Willebrand.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0123

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF – SP 14.848

Pó liofilizado fabricado por: **CSL Behring (Australia) Pty Ltd.**
Broadmeadows – Austrália

Diluyente fabricado por: **CSL Behring GmbH**
Marburg – Alemanha

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**
Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32
CEP: 04547-004 – São Paulo – SP
CNPJ 62.969.589/0001-98



USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Biostate® é uma marca registrada da CSL Limited.

Mix2Vial™ é uma marca da West Pharmaceutical Services, Inc. ou suas subsidiárias.

CCSI_v5.0_V4



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/02/2021.