

Anexo A
Folha de rosto para bulas

WILATE

Fator VIII de Coagulação
e Fator de von Willebrand

Octapharma Brasil Ltda

**Pó Liofilizado para
solução injetável + solução
diluyente
500 UI / 1000 UI**

Rótulo elaborado de acordo com a RDC 47/2009 e RDC 60/2012

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

WILATE 500 UI/ 1000 UI

fator VIII de coagulação

fator de von Willebrand

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO EM CRIANÇAS ACIMA DE 6 ANOS.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

APRESENTAÇÕES

Wilate 500 UI: 500 UI de fator de von Willebrand (FvW) e 500 UI de fator VIII de coagulação (FVIII), pó liofilizado + diluente água para injeção × 5ml + conjunto de reconstituição e infusão*.

Wilate 1000 UI: 1000 UI de fator de von Willebrand (FvW) e 1000 UI de fator VIII de coagulação (FVIII), pó liofilizado + diluente água para injeção × 10ml + conjunto de reconstituição e infusão*.

* Conjunto de reconstituição e infusão: 1 seringa descartável, 1 kit de transferência composto por 1 agulha de dupla extremidade e 1 agulha com filtro, 1 kit de infusão e 2 gazes embebidas com álcool.

Forma farmacêutica e via de administração:

Pó liofilizado e diluente para reconstituição e preparação de solução para administração por via intravenosa.

Composição por frasco ampola:

Componentes da fórmula	Quantidade/frasco-ampola	
Ativos		
fator VIII de coagulação	500 IU	1000 IU
fator de von Willebrand	500 IU	1000 IU
proteína total	≤ 7,5 mg	≤ 15,0 mg

Excipientes: glicina, sacarose, cloreto de sódio, citrato de sódio, cloreto de cálcio

Componentes da fórmula	Quantidade/frasco-ampola	
Diluente		
Água para injeção	5,0 mL	10,0 mL
Polissorbato 80	1 mg/mL	1 mg/mL

A solução reconstituída com o diluente (5ml/10ml de água para injeção com 0,1% de polissorbato 80), contém 100 UI/ml FVIII e 100 UI/ml FvW.

A potência do FVIII é determinada pelo ensaio cromogênico (FVIII:C) descrito na Farmacopeia Europeia. A potência do FvW é determinada pela atividade do Cofator de Ristocetina (FvW:RCo) por referência ao “Padrão Internacional para Concentrados de Fator de von Willebrand” (OMS).

A atividade específica do Wilate é ≥ 67 UI FVIII:C/mg e ≥ 67 UI FvW:RCo/mg do total da proteína.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Doença de von Willebrand

Terapia e profilaxia de hemorragias em pacientes com doença de von Willebrand, causadas por uma deficiência quantitativa e/ou qualitativa de fator de von Willebrand (FvW), quando o tratamento com DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopressina/desmopressina) é ineficaz ou está contraindicado, bem como tratamento e profilaxia de hemorragias em cirurgias de grande e pequeno porte.

Hemofilia A

Terapia e profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A, causadas pela insuficiência de fator VIII de coagulação (FVIII) congênita ou adquirida, bem como profilaxia e tratamento de hemorragias em cirurgias de grande e de pequeno porte.

Não existem dados suficientes, até o momento, com relação à aplicação de Wilate em crianças com idade inferior a 6 anos.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Agora), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1681

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com Wilate substitui o fator de coagulação em falta na doença de von Willebrand (fator de von Willebrand) e hemofilia A (fator de coagulação VIII).

A eficácia do produto é baseada na substituição da deficiência do fator de von Willebrand e do fator VIII de coagulação, que conduz à normalização da coagulação. A eficácia e segurança do Wilate na prevenção e no tratamento de hemorragia aguda ou hemorragia durante a cirurgia foram confirmadas em ensaios clínicos em crianças e adultos. (1-2)

Investigações sobre o perfil farmacocinético do Wilate revelaram um aumento e eliminação de fator de von Willebrand e fator VIII de coagulação paralelo após a infusão. (3)

O curso paralelo de ambos os fatores ajuda a reduzir o risco potencial de eventos trombóticos devido à acumulação de fatores de coagulação. (2, 3)

Referências:

1. Berntorp, E. and Windyga, J. (2009) Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease - efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate, Haemophilia 15, 122-130.
2. Windyga, J. and von Depka-Prondzinski, M. (2011) Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate(R)) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery, Thromb Haemost 105, 1072-1079.
3. Kessler, C. M., Friedman, K., Schwartz, B. A., Gill, J. C., and Powell, J. S. (2011) The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF) / factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease. Results from a prospective, randomised crossover study, Thromb Haemost 106, 279-288.

2.1 ESTUDOS CLÍNICOS

Tratamento de episódios hemorrágicos

A eficácia clínica de Wilate no controle de hemorragias em pacientes com DvW foi determinada em quatro estudos clínicos prospectivos, abertos, não-controlados (excluindo o estudo farmacocinético).

Para inclusão nos estudos, os pacientes deveriam ser portadores da DvW hereditária (de qualquer tipo) que não tenham apresentado resposta ao tratamento com acetato de desmopressina.

Os pacientes com idades entre 12 e 65 anos foram elegíveis para participar em três dos quatro estudos e os pacientes com idades entre 6 e 85 anos foram elegíveis para um estudo. Os critérios de exclusão incluíram a administração de outros produtos derivados do plasma ou sangue ou acetato de desmopressina 15 dias antes do início do estudo, a administração de ácido acetilsalicílico 7 dias antes da entrada no estudo, infecção sintomática, atividade inibitória passada ou presente (3 estudos), doença grave do fígado ou rim (3 estudos). Um total de 70 pacientes com a DvW com idade média de 37 anos (faixa entre 5 e 77 anos) foram incluídos nos estudos, dos quais 37 eram do tipo 3 e 30 eram do sexo masculino.

O número total de dias de exposição ao Wilate para todas as investigações em torno dos quatro estudos variou entre 202 e 4917 dias.

Os episódios hemorrágicos tratados foram analisados quanto à eficácia, usando um conjunto de critérios objetivos, além da escala subjetiva da eficácia hemostática de 4 pontos (excelente, boa, moderada e nenhuma) a qual foi determinada a critério do pesquisador. Ao avaliar a eficácia, usando os critérios objetivos, o tratamento de um episódio hemorrágico foi classificado como bem-sucedido quando nenhum dos outros critérios listados abaixo foi preenchido:

- o episódio foi adicionalmente tratado com outro produto contendo FvW (excluindo sangue total);
- o paciente recebeu uma transfusão de sangue durante o episódio;
- o acompanhamento do tratamento com uma dose diária de Wilate que era maior ou igual a 50% ($\geq 50\%$) acima da dose inicial (para episódios hemorrágicos com mais de 1 dia de tratamento);
- duração do tratamento superior a 4 dias (> 4 dias) nos casos de hemorragias severas (exceto gastrointestinal);
- duração do tratamento superior a 3 dias (> 3 dias), nos casos de hemorragia moderada (exceto gastrointestinal);
- duração do tratamento superior a 2 dias (> 2 dias) nos casos de pequenas hemorragias (exceto gastrointestinal);
- a última classificação de eficácia do episódio hemorrágico foi “moderada” ou “nenhuma”.

Os episódios hemorrágicos tratados com Wilate foram resumidos para todos os pacientes ($n = 45$) e para os pacientes com idades compreendidas entre 5 e 16 anos ($n = 11$) na **Tabela 1**, a seguir.

Dentre os 70 pacientes com DvW, que receberam Wilate nos estudos clínicos (excluindo o estudo farmacocinético), 45 receberam tratamento sob demanda para 1068 episódios hemorrágicos. Usando os critérios objetivos acima descritos, a eficácia correspondente a cada evento hemorrágico foi classificada como sendo bem-sucedida em 84% dos episódios.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1681

Dentre estes 45 pacientes com episódios hemorrágicos, 93% dos episódios tratados com sucesso ocorreram em pacientes com DvW de tipo 3 (n = 25). Em 11 pacientes pediátricos com idades compreendidas entre 5 e 16 anos, a eficácia foi classificada como sendo bem-sucedida em 87,6% dos episódios hemorrágicos.

Tabela 1. Porcentagem de tratamentos de episódios hemorrágicos bem-sucedidos com Wilate

Local	Total de Pacientes (n = 45)				Pacientes 5-16 anos (n = 11)			
	Dosagem Inicial		Dosagem Subsequente		Dosagem Inicial		Dosagem Subsequente	
	# de infusões	Dosagem Média ± SD (Intervalo)	# de infusões	Dosagem Média ± SD (Intervalo)	# de infusões	Dosagem Média ± SD (Intervalo)	# de infusões	Dosagem Média ± SD (Intervalo)
Articulações	542	28 ± 13 (7 - 69)	259	21 ± 10 (7 - 60)	117	32 ± 13 (14 - 69)	41	25 ± 9 (12 - 62)
Epistaxe	91	25 ± 10 (13 - 78)	41	22 ± 14 (8 - 77)	25	25 ± 10 (14 - 52)	5	37 ± 25 (12 - 77)
Trato Gastro Intestinal	64	43 ± 19 (9 - 76)	61	36 ± 21 (9 - 76)	1	22 (N/A)	0	N/A
Oral	33	27 ± 14 (10 - 80)	8	24 ± 18 (8 - 60)	21	24 ± 8 (16 - 52)	2	25 ± 13 (16 - 35)
Ginecológico	52	28 ± 17 (12 - 77)	35	26 ± 9 (9 - 52)	33	27 ± 16 (12 - 69)	25	26 ± 8 (12 - 52)
Outros**	189	24 ± 12 (12 - 95)	48	20 ± 13 (10 - 95)	14	27 ± 7 (19 - 37)	5	19 ± 4 (16 - 26)

* Para efeitos desta análise, a hemorragia em cada uma destas localizações é considerada um episódio separado.

** “Outros” inclui principalmente hemorragias musculares, hematúria, equimose, hematoma e outros diversos locais com hemorragia.

Prevenção de hemorragias em Cirurgia (Conduta Perioperatória)

Um estudo clínico prospectivo, aberto, de braço único, não controlado, multicêntrico foi conduzido para investigar a segurança e eficácia hemostática de Wilate em 28 pacientes (19 mulheres e 9 homens) que foram submetidos a 30 cirurgias.

Duas pacientes do sexo feminino foram submetidas a 2 cirurgias cada. Os pacientes tinham idades entre 12 a 74 anos (mediana = 36). Três pacientes tinham idades entre 12 e 17 anos e 4 tinham 65 anos ou mais. Seis pacientes possuíam DvW tipo 1, um era portador do tipo 2A, um do tipo 2B, e 20 pacientes tinham DvW tipo 3. Um paciente com DvW tipo 1 e um paciente com DvW tipo 3 foram submetidos a 2 cirurgias.

Vinte e uma cirurgias foram classificadas como cirurgias maiores (por exemplo, substituição ortopédica da articulação, partos por cesariana e vaginais, laminectomia, amigdalectomia, apendicectomia, extrações do 3º molar) e 9 foram classificadas como pequenas cirurgias (por exemplo, meniscectomia, extrações dentárias, exceto a extração do 3º molar, septoplastia, e biópsia).

Sete cirurgias (3 maiores, 4 pequenas) foram realizadas em pacientes com DvW tipo 1, duas cirurgias (1 maior, 1 pequena) foram realizadas em pacientes com DvW tipo 2 (A/B) e vinte e uma cirurgias (17 maiores, 4 pequenas) foram realizadas em pacientes com DvW tipo 3. Os tipos de cirurgia para os 9 procedimentos

menores foram: odontológico (n = 5, 55,6%); ortopédico (n = 2, 22,2%); oftalmológico (n = 1, 11,1%); e de ouvido, nariz e garganta (n = 1, 11,1%). Os tipos de cirurgia para os 21 procedimentos maiores foram: ortopédico (n = 8, 38,1%); obstétrico/ginecológico (n = 5, 23,8%); gastrointestinal (n = 4, 19,0%); odontológico

(n = 2, 9,5%); e de ouvido, nariz e garganta (n = 2, 9,5%). Os tipos de cirurgia, de acordo com o tipo

de DvW foram: DvW tipo 1 (n = 7) - odontológico (n = 4, 57,1%), ortopédico (n = 2, 28,6%), e de

ouvido, nariz e garganta (n = 1, 14,3%); DvW tipo 2 (A/B) (n = 2) - ortopédico (n = 1, 50%),

e obstétrico/ginecológico (n = 1, 50%); DvW tipo 3 (n = 21) - ortopédico (n = 7, 33,3%),

gastrointestinal (n = 4, 19,0%), obstétrico/ginecológico (n = 4, 19,0%), odontológico (n = 3, 14,3%),

de ouvido, nariz e garganta (n = 2, 9,5%), e oftalmológico (n = 1, 4,8%).

A dosagem foi individualizada com base nos resultados de recuperação in vivo realizada

antes da cirurgia. A dosagem média total por infusão foi de 51,4 UI/kg (mediana igual a 52,1 UI/kg; intervalo de 27-77 UI/kg). As cirurgias maiores necessitaram de uma dosagem média de 54,7 UI/kg (mediana igual a 55,5 UI/kg; intervalo de 36-69 UI/kg) em comparação com uma dosagem média de 41,9 UI/kg (mediana igual a 37,5 UI/kg; intervalo de 27-77 UI/kg) para pequenas cirurgias. A dosagem média total de manutenção por infusão foi de 28,5 UI/kg

(mediana igual a 28,5UI/kg; intervalo de 8-63 UI/kg).

As cirurgias maiores necessitaram de infusão de manutenção média de 29,6 UI/kg (mediana igual a 30 UI/kg; intervalo de 8-63 UI/kg) em comparação com uma infusão de manutenção média de 21,6 UI/kg (mediana igual a 20,6 UI/kg; intervalo de 14-38 UI/kg) para pequenas cirurgias.

A eficácia do Wilate em procedimentos cirúrgicos foi avaliada pelo cirurgião durante a conclusão da cirurgia e pelo pesquisador hematologista 24 horas após a última dosagem de manutenção. A eficácia do Wilate foi avaliada usando uma rígida e objetiva escala de eficácia de 4 pontos ordinais (excelente, boa, moderada ou nenhuma) com base em estimativas esperadas versus real perda de sangue, necessidades transfusionais e hemorragia pós-operatória e exsudação.

A classificação de excelente ou boa foi utilizada para expressar o resultado de sucesso. Um comitê de monitoramento de dados independente (CMDI) realizou, adicionalmente, uma adjudicação post hoc independente às avaliações intra e pós-operatórias feitas pelo cirurgião/pesquisador hematologista. Em situações em que a avaliação do CMDI diferiu das avaliações do cirurgião e/ou pesquisador hematologista, a avaliação do CMDI teve prioridade.

A eficácia global do tratamento com Wilate em procedimentos cirúrgicos neste estudo foi de 96,7%. O tratamento com Wilate foi bem-sucedido em todas as pequenas cirurgias e em 95,2% das cirurgias maiores (**Tabela 3**). Também foi bem-sucedido em todos os procedimentos cirúrgicos em pacientes com DvW tipo 3 e tipo 2 e em 85,7% dos procedimentos em pacientes com DvW tipo 1 (**Tabela 4**).

Foi reportado um insucesso em um paciente com DvW tipo 1 submetido a uma laminectomia lombar (cirurgia maior), que teve uma perda de sangue ligeiramente superior (25 mL) ao máximo esperado (20 mL).

Tabela 3. Avaliação da eficácia hemostática de acordo com a gravidade da cirurgia conforme a adjudicação do CMDI (n=30)

Grau de Eficácia	Pequenas Cirurgias (n=9)			Cirurgias Maiores (n=21)			Total de Cirurgias (n=30)		
	n (%)	Taxa	98,75% IC	n (%)	Taxa	98,75% IC	n (%)	Taxa	98,75% IC
Sucesso	9 (100)	1,000	0,569, 1,000	20 (95,2)	0,952	0,704, 1,000	29 (96,7)	0,967	0,784, 1,000
Insucesso	0			1 (4,8)			1 (3,3)		

IC = intervalo de confiança; CMDI = Comitê de Monitoramento de Dados Independente; n = número de cirurgias; taxa = taxa de sucesso global.

Tabela 4. Avaliação da eficácia hemostática por Tipo de DvW conforme a adjudicação do CMDI (n=30)

Grau de Eficácia	DvW de Tipo 1			DvW de Tipo 2			DvW de Tipo 3		
	n (%)	Taxa	98,75% IC	n (%)	Taxa	98,75% IC	n (%)	Taxa	98,75% IC
Sucesso	6 (87,7)	0,857	0,328, 0,999	2 (100)	1,000	0,709, 1,000	21 (100)	1,000	0,785, 1,000
Insucesso	1 (14,3)			0			0		

IC = intervalo de confiança; CMDI = Comitê de Monitoramento de Dados Independente; n = número de cirurgias; taxa = taxa de sucesso global; DvW = Doença de von Willebrand.

Neste estudo, a perda real de sangue (mediana) foi menor do que a perda de sangue máxima esperada para todos os tipos de cirurgias. A perda real de sangue foi também menor do que a média prevista para pequenas cirurgias e igual em cirurgias maiores (**Tabela 5**).

Tabela 5. Perda sanguínea real e estimada durante a cirurgia

Perda de Sangue Estimada	Pequena cirurgia (n=9)	Cirurgia maior (n=21)
Máxima Esperada – Mediana (intervalo) mL	50 (1-200)	500 (20-2000)
Média Esperada – Mediana (intervalo) mL	20 (1-100)	100 (5-1500)
Real – Mediana (intervalo) mL	15 (1-50)	100 (0-1200)

Foi prevista a transfusão intraoperatória em 5 pacientes, mas foi realizada em apenas 2 pacientes. Um paciente

recebeu plaquetas no estágio intraoperatório devido à trombocitopenia pré-existente e uma paciente, submetida a uma histerectomia abdominal, recebeu uma infusão de concentrado de glóbulos vermelhos rejuvenescidos (em solução bioquímica) no período intraoperatório, a qual foi planejada pré-cirurgicamente.

Três pacientes receberam transfusões após a cirurgia devido à anemia e a baixos níveis de hemoglobina detectados no pós-operatório.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Doença de von Willebrand

O fator de von Willebrand é preparado a partir do plasma humano e age da mesma forma que o FvW endógeno. A administração do FvW permite a correção de anomalias hemostáticas presentes em pacientes que sofrem de deficiência de FvW (DvW), em dois níveis:

- O FvW restabelece a adesão de plaquetas ao tecido subendotelial vascular onde ocorreu o dano, promovendo a hemostasia primária que se traduz na redução do tempo de hemorragia. Este efeito ocorre imediatamente e depende em larga medida do nível de polimerização da proteína;
- O FvW produz uma correção tardia da deficiência em FVIII associada. Se administrado por via intravenosa, o FvW se liga ao FVIII endógeno e pela estabilização deste fator, evita sua rápida degradação. Por isso, a administração do FvW puro (FvW com baixo nível de FVIII) restaura o nível do FVIII:C para normal como um efeito secundário após a primeira infusão. A administração intravenosa de concentrados de FvW contendo FVIII restaura o nível normal do FVIII:C imediatamente após a primeira infusão.

Além do papel protetor da molécula de FVIII, o FvW medeia a adesão e a agregação plaquetária no local da lesão vascular.

Hemofilia A

O complexo do FVIII/FvW consiste em duas moléculas (FVIII e FvW) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetados em um paciente com hemofilia, o FVIII se liga ao FvW pela circulação sanguínea. O FVIII ativado (FVIIIa) age como um cofator para o FIX ativado (FIXa), acelerando a conversão do fator X em fator X ativado (FXa). O FXa converte a protrombina em trombina. A trombina converte o fibrinogênio em fibrina e forma-se um coágulo.

A hemofilia A é uma doença da coagulação sanguínea, hereditária, devido à diminuição do nível de FVIII:C, o que resulta em hemorragias abundantes nas articulações, músculos ou órgãos internos de forma espontânea ou como resultado de um acidente ou trauma cirúrgico. Após a administração do medicamento, o nível de FVIII é aumentado, permitindo uma correção temporária da deficiência do fator e a correção de tendências de sangramento.

Propriedades farmacocinéticas

Doença de von Willebrand

O FvW presente no Wilate é um constituinte normal do plasma humano e atua como o FvW endógeno. Segundo a meta-análise de 3 estudos farmacocinéticos envolvendo 24 pacientes avaliados com todos os tipos de Doença de Von Willebrand, os seguintes resultados foram encontrados:

Parâmetro	Todos os tipos de DvW					DvW tipo 1				
	N	Média	SD	Mín.	Máx.	N	Média	SD	Mín.	Máx.
Recuperação (%/UI/kg)	24	1,56	0,48	0,90	2,93	2	1,19	0,07	1,14	1,24
AUC (0-∞) (h*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423
T 1/2 (h)	24	23,3	12,6	7,4	58,4	2	39,7	18,3	26,7	52,7
TMP (h)	24	33,1	19	10,1	89,7	2	53,6	25,9	35,3	71,9
Depuração (mL/h/kg)	24	3,29	1,67	0,91	7,41	2	2,66	0,85	2,06	3,27

Parâmetro	DvW tipo 2					DvW tipo 3				
	N	Média	SD	Mín.	Máx.	N	Média	SD	Mín.	Máx.
Recuperação (%/UI/kg)	5	1,83	0,86	0,98	2,93	17	1,52	0,32	0,90	2,24
AUC (0-∞) (h*%)	5	2971	1383	1511	4831	16	1662	622	593	2606
T 1/2 (h)	5	34,9	16	17,5	58,4	17	18	6,2	7,4	30,5
TMP (h)	5	53,5	24,6	27,8	89,7	17	24,7	8,5	10,1	37,7
Depuração (mL/h/kg)	5	1,95	1,02	0,91	3,31	17	3,76	1,69	1,83	7,41

AUC = área sob a curva; TMP = tempo médio de permanência

Hemofilia A

O fator VIII presente no Wilate é um constituinte normal do plasma humano e atua como o FVIII endógeno. Após a injeção, aproximadamente 2/3 a 3/4 do fator VIII permanece em circulação. A atividade plasmática varia entre 80 - 120% da atividade FVIII:C prevista.

A atividade do FVIII:C diminui em duas fases exponenciais. Na fase inicial ocorre distribuição entre o compartimento intravascular e outros compartimentos (fluidos corporais) com uma meia-vida de eliminação plasmática de 3 a 6 horas. Na fase subsequente, mais lenta, a meia-vida varia entre 8 e 18 horas, com uma média de 15 horas. Esta meia-vida corresponde à meia-vida biológica.

Os resultados seguintes foram observados num estudo clínico com 12 pacientes (ensaio cromogênico, duas medições):

Parâmetro	Visita inicial		Visita de 6 meses	
	Média	DP	Média	DP
Recuperação %/UI/kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC _{norm} % * h/UI/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Tempo de meia-vida (h)	FVIII:C 11,2	2,85	FVIII:C 11,8	3,37
TMP (h)	FVIII:C 15,3	3,5	FVIII:C 16,3	4,6
Depuração mL/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

AUC = área sob a curva; TMP = tempo médio de permanência; DP = desvio padrão

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como para qualquer proteína derivada do plasma humano para uso intravenoso são possíveis reações de hipersensibilidade do tipo alérgico. Os pacientes têm que ser cuidadosamente monitorados e observados por todo período de infusão.

O paciente deverá ser informado sobre os sinais precoces de hipersensibilidade, incluindo urticária, urticária generalizada, sensação de opressão torácica, respiração difícil ou chiado, hipotensão e anafilaxia. Se ocorrerem os sintomas alérgicos, o tratamento do paciente deve ser descontinuado e o médico contatado.

No caso de choque, o padrão médico para tratamento de choque deverá ser implementado.

A seleção de doadores, a análise das doações individuais e pools plasmáticos para marcadores específicos de infecções e a inclusão no processo de fabricação de etapas de remoção/inativação viral efetivas,

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A - Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1681

constituem medidas padrão na prevenção de infecções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. No entanto, quando se administra estes medicamentos, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída. Isto também se aplica aos vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogênicos.

As medidas tomadas são consideradas efetivas para vírus envelopados, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), e para o vírus não envelopado da hepatite A (HAV). As medidas tomadas podem ter valor limitado contra vírus não envelopados, como o parvovírus B19.

A infecção por parvovírus B19 pode ser perigosa para gestantes (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou aumento de eritropoiese (ex. anemia hemolítica).

Sempre que o Wilate for administrado ao paciente, o nome e o lote do produto deverão ser registrados para manter a rastreabilidade entre o paciente e o produto.

Deve ser considerada a vacinação apropriada (hepatite A e B) dos pacientes que recebem concentrados de FvW/FVIII derivados do plasma humano regular/repetidamente.

Doença de von Willebrand

O médico que administrar o FvW que contém o FVIII, deverá estar ciente que o tratamento continuado pode causar um aumento excessivo em FVIII:C. Nestes pacientes o nível de FVIII:C no plasma deve ser monitorado para evitar seu aumento excessivo, o que pode aumentar o risco de eventos trombóticos.

Há um risco de ocorrência de eventos trombóticos quando se usa o FvW contendo FVIII, particularmente em pacientes com fator de risco clínico ou laboratorial conhecido. Portanto, pacientes com este risco devem ser monitorados ao menor sinal de trombose. Profilaxia contra trombose venosa deve ser instituída de acordo com as recomendações atuais.

Pacientes com DvW, especialmente pacientes do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) para FvW. Se a atividade plasmática do FvW:RCo esperada não for atingida ou se a hemorragia não for controlada com a dose recomendada, deve-se pesquisar a presença de inibidor contra o FvW por ensaio laboratorial. Em pacientes com elevados níveis de inibidores, o tratamento com fator FvW pode não ser eficaz e devem ser consideradas outras opções terapêuticas. O tratamento destes pacientes deve ser orientado por um médico com experiência no tratamento de distúrbios da hemostasia.

Hemofilia A

Hipersensibilidade:

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis com Wilate. O produto contém vestígios de outras proteínas humanas além de FVIII. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os pacientes devem ser aconselhados a interromper o uso do medicamento imediatamente e contatar o seu médico. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo urticária, urticária generalizada, aperto no peito, chiado, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque, o tratamento médico padrão para o choque deve ser implementado.

Inibidores:

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) para FVIII é uma complicação conhecida em indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são usualmente imunoglobulinas IgG contra a atividade pró-coagulante do FVIII, que são quantificados em Unidades Bethesda Modificada (BU) por mL de plasma. O risco do desenvolvimento de inibidores está relacionado à exposição do FVIII, sendo mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente, inibidores são desenvolvidos após os 100 primeiros dias de exposição. Pacientes tratados com FVIII devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores mediante a apropriada observação clínica e testes laboratoriais.

Foram observados casos recorrentes de inibidores (baixa titulação) após a troca de um produto de FVIII para outro em pacientes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição que possuem histórico de desenvolvimento de inibidor. Por isso, recomenda-se o monitoramento cuidadoso de todos os pacientes para inibidores após qualquer troca de produto.

Em geral, todos os pacientes tratados com produtos de coagulação FVIII devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas e exames laboratoriais adequados (ex.: marcadores de trombogenicidade (Fragmento I + II da protrombina e de dímeros D)), principalmente para os pacientes tratados por infusão contínua. Se os níveis plasmáticos de atividade de FVIII esperados não forem atingidos ou se a hemorragia não for controlada com uma dose apropriada, devem ser realizados testes para detectar a presença do inibidor de FVIII. Em pacientes com elevados níveis de inibidor, a terapia de FVIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. O tratamento destes pacientes deve ser orientado por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores de FVIII.

Este medicamento contém até 2,55 mmol de sódio (58,7 mg) por frasco para 500 UI de FVIII e FvW e até 5,1 mmol de sódio (117,3 mg) por frasco para 1000 UI de FVIII e FvW. Esta informação deve ser levada em consideração por pacientes com dieta de sódio controlada.

Fertilidade, gravidez e lactação

Não existem estudos de reprodução em animais com o FvW/FVIII.

Doença de von Willebrand (DvW): Não há experiência com o tratamento em gestantes ou em mulheres em fase de amamentação. O Wilate deve ser administrado a grávidas ou mulheres que estejam

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1681

amamentando somente se for claramente indicado, levando-se em conta que o parto confere um maior risco de eventos hemorrágicos nestas pacientes.

Hemofilia A: Devido à rara ocorrência de Hemofilia A em mulheres, não há experiência com o tratamento em gestantes ou em mulheres em fase de amamentação. Portanto, Willate só deve ser administrado a grávidas ou mulheres que estejam amamentando somente se for claramente indicado.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento com Wilate não afeta a capacidade do usuário em dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Na ausência de estudos de compatibilidade, o Wilate não deve ser misturado com outros medicamentos ou administrado simultaneamente com outras preparações intravenosas no mesmo sistema de infusão.

Apenas os acessórios de preparação e infusão que acompanham o produto devem ser usados, de forma a evitar absorção de FvW/FVIII na superfície interna de alguns sistemas de infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o liofilizado e o solvente em sua embalagem original, sob refrigeração, em temperaturas entre +2°C e +8°C, protegido da luz.

Não congelar. O produto reconstituído deve ser utilizado de uma só vez. O volume restante deve ser descartado.

Aspecto do Wilate e conteúdo da embalagem

Pó liofilizado: pó ou sólido friável branco ou amarelado.

Solução reconstituída: transparente 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.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1. POSOLOGIA

O tratamento deve ser realizado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento das desordens da coagulação. O produto é de uso único. Qualquer produto não utilizado ou material de desperdício deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

População pediátrica:

Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de Wilate em crianças menores de 6 anos de idade.

Doença de von Willebrand

A proporção entre FVIII:C e FvW:RCo é aproximadamente de 1:1. Geralmente, 1 UI/Kg do peso corporal de FVIII:C e FvW:RCo aumenta a atividade plasmática normal da respectiva proteína em cerca de 1,5 - 2%. Geralmente são necessários, aproximadamente, de 20 a 50 UI Wilate/kg peso corporal para alcançar a hemostasia adequada. Esta dose vai aumentar os níveis de FVIII:C e FvW:RCo nos pacientes em aproximadamente 30 a 100%.

Pode ser exigida uma dose inicial de 50 a 80 UI Wilate/Kg, especialmente em pacientes com DvW tipo 3, onde a sustentação adequada dos níveis plasmáticos pode exigir doses maiores que em outros tipos de DvW.

Prevenção de hemorragia em caso de cirurgia ou trauma grave:

Para prevenção de hemorragia no caso de cirurgia, a administração do Wilate deve ser iniciada de 1 a 2 horas antes do procedimento cirúrgico. Deverão atingir-se níveis de FvW:RCo de ≥ 60 UI/dl ($\geq 60\%$) e de FVIII:C, níveis de ≥ 40 UI/dl ($\geq 40\%$).

Uma dose apropriada deverá ser repetida a cada 12 a 24 horas de tratamento. A dose e a duração do tratamento dependerão do estado clínico do paciente, do tipo e da seriedade da hemorragia e dos níveis de FVIII:C e FvW:RCo.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1681

Tabela 6. Orientação para uso de Wilate na prevenção de hemorragia em cirurgia em pacientes com DvW

Antes do procedimento cirúrgico		Manutenção
Início	Nível de FVIII e FvW a ser alcançado	Dose/Duração
1h a 2h antes do procedimento	FvW:RCo ≥ 60 UI/dl ($\geq 60\%$) FVIII:C ≥ 40 UI/dl ($\geq 40\%$)	Repetir a cada 12h - 24h <u>Fatores a se considerar:</u> - Estado clínico do paciente - Tipo/severidade da hemorragia - Níveis de FvW:RCo e FVIII:C

Ao administrar o FvW que contém o FVIII, o médico responsável pelo tratamento deverá ter ciência que o tratamento continuado poderá causar um aumento excessivo de FVIII:C em pacientes com DvW. Nestes pacientes o nível de FVIII:C no plasma deve ser monitorado para evitar seu aumento excessivo, o que pode aumentar o risco de eventos trombóticos, especialmente em pacientes com histórico conhecido de fatores de risco laboratoriais e clínicos. Caso sejam observados níveis plasmáticos de FVIII:C excessivos, deve-se considerar a redução das doses e/ou o prolongamento do intervalo entre as doses ou o uso de um produto de FvW contendo baixas concentrações de FVIII.

Profilaxia:

Para profilaxia em longo prazo contra sangramentos em pacientes com Doença de von Willebrand, doses de 20 – 40 UI/Kg de peso corporal devem ser administradas de 2 a 3 vezes por semana. Em alguns casos, como o de pacientes com sangramento gastrointestinal, doses maiores podem ser necessárias.

Tabela 7. Orientação para uso de Wilate na prevenção de hemorragia em longo prazo em pacientes com DvW

Profilaxia	Dosagem recomendada	Frequência
Longo prazo (Conduta preventiva a sangramentos para pacientes com DvW)	Dosagem individual, recomenda-se 20 – 40 UI/Kg de peso corporal Em casos como sangramento gastrointestinal, doses mais elevadas podem ser necessárias.	2 a 3 vezes por semana

Hemofilia A

A dosagem e a duração da terapia de substituição dependem do grau da deficiência do FVIII, da localização e a extensão da hemorragia e das condições clínicas do paciente.

O número de unidades do FVIII administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), que obedece ao padrão da OMS para produtos de FVIII. A atividade do FVIII no plasma é expressa tanto em porcentagem (relativo ao plasma humano normal) ou em UI (relativo ao Padrão Internacional para FVIII no plasma).

Uma UI de atividade do FVIII é equivalente à quantidade de FVIII em 1 ml de plasma humano normal.

Orientação para uso de Wilate no tratamento de pacientes com Hemofilia A

O cálculo da dose requerida de FVIII é baseado numa percepção empírica de que 1 UI FVIII:C/kg de peso corporal aumenta o nível de plasma em 1,5 – 2% da atividade normal. A dosagem requerida é determinada usando a fórmula a seguir:

$$UI = \text{Peso Corporal (kg)} \times \text{aumento FVIII desejado (\%)} (UI/dl) \times 0,5 UI/kg$$

A quantidade a ser administrada e sua frequência devem ser orientados conforme a eficácia clínica de cada caso individualmente.

Orientação para uso de Wilate em tratamento de hemorragias e em cirurgias em pacientes com Hemofilia A

Nos casos dos seguintes eventos hemorrágicos, a atividade do FVIII:C não deve ficar abaixo da atividade do plasma (em % do normal ou UI/dl) no período correspondente. A tabela a seguir pode ser utilizada para orientar a dosagem em episódios de sangramento e cirurgias.

Tabela 8. Esquema de tratamento para hemorragias e cirurgia em pacientes com Hemofilia A

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Agora), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1681

Grau de hemorragia / Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de FVIII solicitado (%) (UI/dl)	Frequência de doses (horas) / Duração da terapia (dias)
Hemorragia		
Hemartrose precoce, sangramento muscular ou sangramento oral	20 – 40	Repetir a cada 12 a 24 horas. No mínimo 1 dia, até que o episódio de sangramento, como indicado pela dor, seja resolvido ou a cura alcançada.
Hemartrose mais extensa, sangramento muscular ou hematoma	30 – 60	Repetir a cada 12 a 24 horas por 3 a 4 dias ou mais, até que a dor ou a incapacidade sejam resolvidas.
Hemorragias com ameaça da vida	60 – 100	Repetir a infusão de 8 a 24 horas até que o perigo seja resolvido.
Cirurgia		
Menor: Incluindo extração de dente	30 – 60	Repetir a cada 24 horas, no mínimo 1 dia, até que a cura seja alcançada.
Maior	80 – 100 (Pré e pós – operatório)	Repetir a infusão a cada 8 a 24 horas até alcançar a cura, e então terapia, no mínimo por mais 7 dias para manter a atividade do FVIII de 30% a 60% (UI/dl).

Profilaxia:

Para profilaxia em longo prazo contra sangramentos em pacientes com Hemofilia A severa, doses de 20 a 40 UI de Wilate/Kg do peso corporal devem ser administrados em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente pacientes mais jovens, menores intervalos de dosagem ou doses mais altas podem ser necessárias.

Tabela 9. Orientação para uso de Wilate na prevenção de hemorragia em longo prazo em pacientes com Hemofilia A

Profilaxia	Dosagem recomendada	Frequência
Longo prazo (Conduta preventiva a sangramentos para pacientes com Hemofilia A severa)	Dosagem individual, recomenda-se 20 – 40 UI/Kg de peso corporal Em caso de pacientes mais jovens, doses mais elevadas ou intervalos menores podem ser necessários.	2 a 3 dias

Infusão contínua para tratamento da Hemofilia A:

Antes da cirurgia, uma análise farmacocinética deve ser realizada para obter uma estimativa da depuração. A taxa inicial de infusão pode ser calculada como se segue:

$$\text{Taxa de infusão (UI/Kg/h)} = \text{depuração (mL/Kg/h)} \times \text{nível do estado de equilíbrio desejado (UI/mL)}$$

Após as 24 horas iniciais de infusão contínua, a depuração deve ser calculada novamente a cada dia, usando a equação de equilíbrio com o nível medido e a taxa de infusão conhecida.

Durante o tratamento, a determinação apropriada dos níveis de FVIII:C é recomendada para guiar corretamente a dose e a frequência de infusões repetidas. No caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, é indispensável o monitoramento da terapia de substituição pela análise da coagulação (FVIII:C). A resposta ao tratamento com FVIII varia de paciente para paciente, alcançando diferentes níveis de recuperação *in vivo* e demonstrando diferentes meias-vidas.

Os pacientes devem ser monitorados para o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes do FVIII (inibidores). Se os níveis esperados de atividade de FVIII no plasma não forem atingidos, ou se o sangramento não estiver controlado com a dose apropriada, um ensaio deve ser realizado para determinar se o inibidor de FVIII está presente. Em pacientes com alto nível de inibidor, a terapia com FVIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

O monitoramento dos marcadores de trombogenicidade, tais como Fragmento I + II da protrombina e

dímeros D nesses pacientes deve ser realizado por médicos com experiência no cuidado de pacientes com distúrbios da coagulação.

Não existem dados suficientes, até o momento, com relação à aplicação de Wilate em crianças com idade inferior a 6 anos.

8.2. MODO DE USAR

Instruções para reconstituição:

1. Aquecer o pó e o diluente nos frascos fechados à temperatura ambiente. Se utilizar um banho-maria, deve ter cuidado para não haver contato entre a água e as tampas ou as rolhas de borracha (isentas de látex) dos frascos. A temperatura do banho-maria não deverá exceder os 37°C;
2. Remover as tampas dos frascos de pó e do diluente (Fig. 1) e desinfetar as rolhas de borracha com a gaze embebida em álcool (Fig. 2);

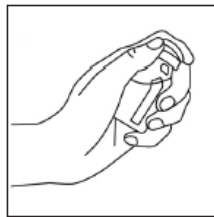


Fig. 1



Fig. 2

3. Remover a capa protetora do lado mais curto da agulha de dupla extremidade (Fig. 3), tendo o cuidado de não tocar na agulha exposta. Perfurar o centro da rolha de borracha do diluente, segurando a agulha verticalmente (Fig. 4). Para que o líquido possa ser transferido completamente, a agulha deve ser introduzida de forma que penetre apenas a rolha e que fique visível dentro do frasco;

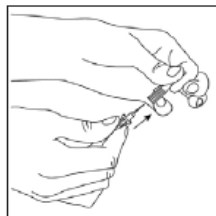


Fig. 3



Fig. 4

4. Remover a capa protetora do lado mais longo da agulha de dupla extremidade, tendo o cuidado de não tocar na agulha exposta (Fig. 5). Segurar o frasco do diluente invertido e rapidamente perfurar com a agulha o centro da rolha de borracha do frasco que contém o pó e empurrar até ao fim (Fig. 6). O vácuo existente no frasco que contém o pó permite que o diluente passe para este recipiente;

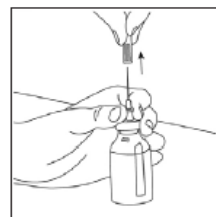


Fig. 5



Fig. 6

5. Remover do frasco de concentrado (Fig. 7), a agulha de dupla extremidade em conjunto com o frasco do diluente e em seguida girar lentamente o frasco até que o concentrado se dissolva completamente (Fig. 8). O Wilate se dissolve rapidamente à temperatura ambiente, resultando uma solução límpida ou levemente opalescente. Não usar soluções turvas ou cujo pó não tenha dissolvido completamente.

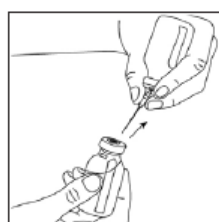


Fig. 7

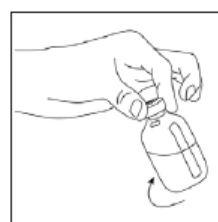


Fig. 8

Administração:

Como medida de precaução, o pulso dos pacientes deve ser avaliado antes e durante a injeção do FVIII/FvW. Se for verificado um aumento marcado do pulso, a velocidade de injeção deve ser reduzida ou a administração interrompida.

1. Depois da reconstituição do pó de acordo com a descrição anterior, remover a proteção da agulha com filtro e perfurar a rolha de borracha do frasco de concentrado.
2. Remover a tampa da agulha com filtro e fixar a seringa.
3. Inverter o frasco com a seringa e transferir a solução para o interior da seringa.
4. Limpar o local da injeção com gaze embebida em álcool.
5. 5. Remover da seringa a agulha com filtro e no seu lugar fixar a agulha de infusão (borboleta).
6. Injetar a solução por via intravenosa a uma velocidade lenta de 2-3 mL/minuto.

O produto que não for utilizado, assim como qualquer resíduo, deve ser descartado de acordo com as normas locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações de hipersensibilidade ou alérgicas (podendo incluir angioedema, sensação de queimação ou picada no local de injeção, tremores, eritema, urticária generalizada, cefaleia, erupções cutâneas, hipotensão, letargia, náusea, agitação, taquicardia, sensação de opressão torácica, formigamento, vômitos, respiração ruidosa) foram pouco frequentes e podem em alguns casos progredir para reação anafilática grave (incluindo choque). Em casos raros observou-se febre.

Classes de sistemas de órgãos	Reações incomuns	Reações raras	Reações muito raras
Doenças do sistema imunitário	Reação de hipersensibilidade		Choque anafilático
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Febre	
Investigações		Inibidores contra o FVIII	Inibidores contra o FvW

Incomuns (>1/1.000 a <1/100)

Raras (>1/10.000 a <1/1.000)

Muito raras (<1/10.000)

Doença de von Willebrand

Muito raramente, na doença de von Willebrand especialmente do tipo 3, os doentes podem desenvolver anticorpos neutralizantes contra o FvW. Na presença de inibidores, a resposta clínica é insuficiente. Estes anticorpos podem precipitar e ocorrer concomitantemente com uma reação anafilática. Deste modo, doentes que experimentem uma reação anafilática, devem ser avaliados quanto à presença de inibidores. Nestes casos, recomenda-se contatar um centro especializado no tratamento da hemofilia.

Nenhum caso de inibidores para o FvW foi reportado em estudos clínicos ou em experiência pós comercialização até o momento. Existe o risco de ocorrência de episódios trombóticos, particularmente em doentes com fatores de risco laboratorial ou clínico conhecidos. Estes doentes devem ser monitorizados para sinais precoces de trombose. Deve ser instituída a profilaxia contra o tromboembolismo venoso de acordo com as recomendações em vigor.

Nos doentes tratados com concentrados de FvW contendo FVIII, níveis plasmáticos de FVIII:C excessivos podem aumentar o risco de episódios trombóticos.

Hemofilia A

Doentes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII.

Na presença de inibidores, manifesta-se uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, recomenda-se contatar um centro especializado no tratamento da hemofilia.

A experiência com Wilate em pacientes não tratados previamente (PUPs) é limitada. Num estudo clínico realizado com 24 PUPs com um mínimo de 50 dias de exposição ao tratamento com o Wilate,

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1681

apenas 3 pacientes com uma manifestação clínica e persistente de inibidores acima de 5 BU/mL pode ser detectado. Três pacientes desenvolveram inibidores transitórios em baixa titulação sem nenhuma manifestação clínica, e dois pacientes apresentaram baixa titulação de inibidores em uma única ocasião sem resultados de acompanhamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados sintomas relativos à superdosagem com o uso de FvW/FVIII.

Eventos tromboembólicos podem ocorrer no caso de superdosagem maior.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS: 139710014

Farmacêutico responsável: Pablo Fecher dos Santos CRF RJ 11.160

Uso restrito a Hospitais

Venda sob prescrição médica

Importado por:

Octapharma Brasil Ltda

Av. José Wilker (Ator), 605 - Bloco 1A

Sala 1118 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ

SAC: 0800 941 8090

sac@octapharma.com

Fabricado por:

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.

Oberlaaer Strasse 235, A -1100 Viena, Áustria

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/03/2023.



Octapharma Brasil Ltda
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1681

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera 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
26/11/2015	1031694159	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP VPS	450 UI 900 UI
08/03/2023		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/05/2022	2665428229	70798 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOSE/O U INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇOMATRIZ	30/05/2023	Responsável técnico; Informações do SAC; Endereço; Posicionamento GTIN; Alteração da frase do VIGIMED item 8 na bula	VP VPS	500 UI 1000 UI