

**HEPATECT<sup>®</sup> IV**

**Biotest Farmacêutica Ltda**

**Solução para infusão  
50 UI/mL**

## **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

### **HEPATECT® IV**

imunoglobulina humana anti-hepatite B

### **APRESENTAÇÕES:**

Solução para infusão – 50 UI/mL.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 10ml contendo 500 UI de imunoglobulina humana anti-hepatite B

### **USO INTRAVENOSO**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

### **COMPOSIÇÃO:**

Cada 1 mL da solução para infusão contém 50 mg de proteína humana plasmática, da qual no mínimo 96% é IgG, com um conteúdo de 50 UI de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBs).

Distribuição das subclasses de IgG

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| IgG1                   | 59%         |
| IgG2                   | 35%         |
| IgG3                   | 3%          |
| IgG4                   | 3%          |
| Conteúdo máximo de IgA | 2.000 µg/mL |

Excipientes: glicina e água para injetáveis.

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

### **1. INDICAÇÕES:**

Hepatect® IV é indicado na prevenção da reinfecção pelo vírus da hepatite B após transplante de fígado induzido por insuficiência hepática.

Imunoprofilaxia de hepatite B:

- Em caso de exposição acidental em indivíduos não imunizados (incluindo pessoas cuja vacinação está incompleta ou desconhecida).
- Em pacientes hemodializados, até a vacinação efetiva.
- Em recém-nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B.
- Em indivíduos os quais não apresentaram resposta imune (sem anticorpos hepatite B mensuráveis) após a vacinação e para indivíduos os quais tem a necessidade de prevenção continua devido ao risco continuo de ser infectado com hepatite B.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Hepatect<sup>®</sup> IV tem sido utilizado nos pacientes submetidos a transplante hepático por serem portadores de hepatite B. O primeiro trabalho publicado em 1993 pelo Grupo Europeu de Transplante (N.E.J.M. dec. 1993, 1842-1847) analisou a eficácia do Hepatect<sup>®</sup> IV em 69 diferentes centros, totalizando 372 pacientes. O resultado foi devidamente favorável ao uso da imunoglobulina. As doses utilizadas nestes pacientes variam muito. Elas dependem da situação viral do paciente no momento do transplante, ou seja, se o paciente encontra-se em reduplicação viral ou não (Manual ANVISA para a utilização de imunoglobulina hiperimune no transplante hepático de portadores de hepatite B). O Ministério da Saúde recomenda que seja administrada a imunoglobulina anti-hepatite B em recém nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B (Manual do cidadão – Ministério da saúde. Guia SUS cidadão e Sociedade Americana de Pediatria Neoreviews – vol. 6 463-469, 2005) para que seja evitada a transmissão materno-fetal. Hepatect<sup>®</sup> IV já é reconhecido pela Comunidade Europeia como um medicamento para esta finalidade.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: soros imunes e imunoglobulinas/ imunoglobulinas específicas/ Imunoglobulina anti-hepatite B

Código ATC: J06BB04.

A imunoglobulina humana anti-hepatite B contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com um alto nível de anticorpos específico contra o antígeno de superfície da hepatite B (HBs).

### **Propriedades farmacocinéticas**

A biodisponibilidade da imunoglobulina humana anti-hepatite B para uso intravenoso é completa e imediata. A IgG é rapidamente distribuída entre o plasma e líquido intravascular.

Biotransformação: IgG e IgG complexos são decompostos no sistema reticuloendotelial.

Eliminação: meia-vida de cerca de 22 dias. Esta meia-vida pode variar de paciente para paciente.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

As imunoglobulinas são constituintes normais do corpo humano. Estudos de teste de toxicidade de dose repetida e toxicidade embriofetal são impraticáveis devido a indução de, ou interferência com anticorpos.

Efeitos do produto sobre o sistema imunológico do recém-nascido não foram estudados. Como a experiência clínica não fornece tendências para efeitos carcinogênicos e mutagênicos das imunoglobulinas, estudos experimentais, particularmente em espécies heterólogas, não foram considerados necessários.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes ou a imunoglobulina humana.

A administração de produtos contendo IgA em pacientes com deficiência seletiva de IgA que desenvolveram anticorpos para IgA, pode resultar em anafilaxia.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Rastreabilidade**

Com o intuito de melhorar a rastreabilidade dos produtos biológicos, o nome e o número de lote dos produtos administrados devem ser claramente registrados.

##### **Precauções para o uso**

Monitorar o nível sérico de anticorpo anti-HBs:

Os pacientes devem ser monitorados regularmente para níveis séricos de anticorpos anti-HBs. A dosagem deve ser ajustada para manter o nível terapêutico de anticorpos e para evitar subdosagem (vide 8. Posologia e Modo de usar).

Complicações potenciais podem frequentemente ser evitadas assegurando que os pacientes:

- Não são sensíveis a imunoglobulina humana normal injetando o Hepatect<sup>®</sup> IV inicialmente lentamente (0,1 ml/kg/h).
- São monitorados cuidadosamente para qualquer sintoma ao longo do período de infusão. Em particular, os pacientes sem uso prévio de preparações de imunoglobulina humana, pacientes que trocaram por outras imunoglobulinas ou quando houve um grande intervalo desde a primeira infusão. Estes pacientes devem ser monitorados no hospital durante a primeira infusão e pela primeira hora após a primeira infusão, a fim de detectar potenciais sinais adversos. Todos os pacientes devem ser observados por pelo menos 20 minutos após a administração.

Especialmente se aplicado a altas doses, a administração de imunoglobulina humana requer:

- Adequar a hidratação anteriormente a infusão de imunoglobulina humana.
- Monitorar a saída de urina.
- Monitorar o nível sérico de creatinina.
- Evitar o uso concomitante de diuréticos de alça

No caso de reações adversas, tanto a taxa de administração deve ser reduzida ou a infusão interrompida. O tratamento requerido depende da natureza e da severidade da reação adversa.

### **Reação a infusão**

Certas reações adversas (por exemplo: dor de cabeça, rubor, calafrio, mialgia, chiado, taquicardia, dor nas costas, náusea e hipotensão) podem estar relacionadas com a taxa de infusão. A taxa de infusão recomendada na seção 8 Posologia e modo de usar, deve ser estritamente seguida. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados afim de que se possa observar qualquer sinal de evento adverso durante o período de infusão.

Reações adversas podem ocorrer mais frequentemente:

- No caso de alta velocidade de infusão,
- Em pacientes com hipo ou agamaglobulinemia com ou sem deficiência de IgA.
- Em pacientes que receberam imunoglobulina humana pela primeira vez ou, em raros casos, quando uma preparação de imunoglobulina foi trocada ou quando foi dado um longo intervalo desde a última infusão.
- Em pacientes com uma infecção não tratada ou inflamação crônica subjacente.

### **Hipersensibilidade**

Reações de hipersensibilidade são raras.

Hepatect<sup>®</sup> IV contém uma pequena quantidade de IgA. Indivíduos que são deficientes em IgA têm o potencial para o desenvolvimento de anticorpos IgA e podem ter reações anafiláticas após a administração de componentes de sangue contendo IgA. O médico, portanto, deve verificar o benefício do tratamento com Hepatect<sup>®</sup> IV contra o risco potencial de reações de hipersensibilidade.

Raramente, a imunoglobulina humana anti-hepatite B pode induzir uma queda da pressão arterial como reação anafilática, mesmo em pacientes que têm tolerado tratamento anterior com imunoglobulina humana.

A suspeita de reações do tipo alérgicas ou anafiláticas requer descontinuação imediata da injeção. Em caso de choque, o tratamento médico padrão para choque deve ser implementado.

### **Interferência com testes sorológicos**

Após a administração de imunoglobulina o aumento transitório dos vários tipos de anticorpos, transferidos passivamente no sangue, pode causar resultados falso-positivos em testes sorológicos.

A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos de eritrócitos, por exemplo, A, B, D, pode interferir em alguns testes sorológicos para anticorpos eritrocitários, por exemplo, no teste de antiglobulina direto (teste de Coombs direto).

### **Agentes transmissíveis**

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 envelopadas como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV). As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não-envelopado como o vírus da hepatite A (HAV) e Parvovírus B19.

Há uma experiência clínica tranquilizadora em relação à falta de transmissão da hepatite A ou do parvovírus B19 com imunoglobulinas e também é presumido que o conteúdo de anticorpos contribui de maneira importante para a segurança viral.

As reações adversas a seguir foram associadas com o uso da imunoglobulina humana normal para administração intravenosa (IVIg).

### **Tromboembolismo**

Existem evidências clínicas de uma associação entre a administração de IVIg e eventos tromboembólicos, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que se supõe estar relacionada a um aumento relativo da viscosidade sanguínea através do alto fluxo de imunoglobulina em pacientes de risco. Deve-se ter cautela na prescrição e infusão de IVIg em pacientes obesos e em pacientes com fatores de risco pré-existentes para eventos trombóticos (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, pacientes com distúrbios trombolíticos adquiridos ou herdados, pacientes com períodos prolongados de imobilização, pacientes gravemente hipovolêmicos, pacientes com doenças que aumentam a viscosidade do sangue).

Em pacientes com riscos para reações adversas tromboembólicas, produtos de IVIg devem ser administrados a mínima taxa de infusão e dose praticáveis.

### **Insuficiência renal aguda**

Foram relatados casos de insuficiência renal aguda em pacientes recebendo terapia com IVIg. Na maioria dos casos, foram identificados fatores de risco, como insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes ou idade superior a 65 anos.

Os parâmetros renais devem ser avaliados antes da infusão de IVIg, particularmente em pacientes considerados com risco potencial aumentado de desenvolver insuficiência renal aguda, e novamente em intervalos apropriados. Em pacientes com risco de insuficiência renal aguda, os produtos IVIg devem ser administrados na taxa mínima de infusão e dose praticável. Em caso de insuficiência renal, a descontinuação do IVIg deve ser considerada.

Embora relatos de disfunção renal e insuficiência renal aguda tenham sido associados ao uso de produtos de muitos dos produtos IVIg licenciados contendo vários excipientes, como sacarose, glicose e maltose, aqueles que continham sacarose como estabilizador representavam uma parcela desproporcional do número total.

Em pacientes de risco, o uso de produtos de imunoglobulina humana que não contêm esses excipientes pode ser considerado. O Hepatect® IV não contém sacarose, maltose ou glicose.

### **Síndrome da meningite asséptica (AMS)**

Foi relatado que a síndrome da meningite asséptica ocorre em associação com o tratamento com IVIg. A síndrome geralmente começa dentro de algumas horas a 2 dias após o tratamento com IVIg. Os estudos do líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivos com pleocitose de até vários milhares de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente da série granulocítica, e níveis elevados de proteínas de várias centenas de mg/dl.

A AMS pode ocorrer com mais frequência em associação ao tratamento com altas doses (2g/ kg) de IVIg.

Os pacientes que apresentam esses sinais e sintomas devem receber um exame neurológico completo, incluindo estudos do LCR, para descartar outras causas de meningite.

A descontinuação do tratamento com IVIg resultou na remissão da AMS dentro de vários dias sem sequelas.

### **Anemia hemolítica**

Os produtos IVIg podem conter anticorpos do grupo sanguíneo que podem atuar como hemolisinas e induzir revestimento *in vivo* de glóbulos vermelhos com imunoglobulina, causando uma reação positiva direta à antiglobulina (teste de Coombs) e, raramente, hemólise. A anemia hemolítica pode se desenvolver subsequentemente à terapia com IVIg devido ao sequestro aumentado de glóbulos vermelhos (RBC). Os receptores de IVIg devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de hemólise. (Vide seção 9. Reações Adversas).

### **Neutropenia / Leucopenia**

Foi relatada uma diminuição transitória na contagem de neutrófilos e/ou episódios de neutropenia, às vezes graves, após o tratamento com IVIg. Isso geralmente ocorre poucas horas ou dias após a administração de IVIg e resolve espontaneamente dentro de 7 a 14 dias.

### **Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI)**

Em pacientes recebendo IVIg, houveram alguns relatos de edema pulmonar não cardiogênico agudo TRALI. TRALI é caracterizado por hipóxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI geralmente se desenvolvem durante ou dentro de 6 horas de uma transfusão, geralmente dentro de 1-2 horas. Portanto, os receptores de IVIg devem ser monitorados e a infusão de IVIg deve ser imediatamente interrompida em caso de reações adversas pulmonares. TRALI é uma condição potencialmente fatal que requer gerenciamento imediato da unidade de terapia intensiva.

**Fertilidade, gravidez e lactação****- Gravidez:**

A segurança deste medicamento para uso em mulheres grávidas não foi estabelecida em estudos clínicos controlados, portanto, deve ser administrado com cautela em mulheres grávidas e em amamentação. Foi demonstrado que produtos à base de IgG administrada por via intravenosa atravessa a placenta, aumentando durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não sejam esperados efeitos nocivos durante a gravidez, ou no feto e no recém-nascido.

**Categoria de risco na gravidez: C.**

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

**- Lactação:**

A imunoglobulina é excretada no leite materno. Nenhum efeito negativo sobre os recém-nascidos/ bebês o são esperados.

**- Fertilidade:**

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não sejam esperados efeitos nocivos sobre a fertilidade.

**Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

O Hepatect<sup>®</sup> IV tem uma influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os pacientes que apresentarem reações adversas durante o tratamento devem esperar pela melhora destas reações antes de dirigir ou operar máquinas.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS****Vacina de vírus atenuado vivo**

A administração das imunoglobulinas pode prejudicar por um período de até 6 semanas e até 3 meses a eficácia de vacinas de vírus vivo atenuado, como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após a administração deste medicamento, um intervalo de 3 meses deve ocorrer antes da vacinação com vacinas de vírus vivo atenuado. No caso da vacinação de sarampo, o prejuízo pode persistir por até um ano. Portanto, pacientes recebendo vacina de sarampo deve checar seu nível de anticorpos.

**Diuréticos de alça**

Evitar o uso concomitante com diuréticos de alça.

**População pediátrica**

As interações listadas aplicam-se a adultos e crianças.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Hepatect<sup>®</sup> IV deve ser armazenado entre 2°C a 8°C, protegido da luz. Não congelar. A solução deve ser usada imediatamente após a abertura do frasco.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

**Características físicas e organolépticas:**

A solução é clara ou ligeiramente opalescente e incolor a amarelo pálido.

**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**

Uso intravenoso

Hepatect<sup>®</sup> IV deve ser infundido por via intravenosa a uma taxa inicial de 0,1 ml/kg/h por 10 minutos. Vide a seção 5. Advertências e precauções. Em caso de reação adversa, a taxa de administração deve ser reduzida ou a infusão interrompida. Se bem tolerado, a taxa de administração gradualmente pode ser aumentada para no máximo 1 ml/kg/h. A experiência clínica em recém-nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B tem mostrado que o Hepatect<sup>®</sup> IV usado por via intravenosa a uma taxa de infusão de 2 ml entre 5 a 15 minutos tem sido bem tolerado.

O produto deve ser levado à temperatura ambiente ou corporal antes do uso.

A Solução deve ser administrada imediatamente após a abertura do frasco.

Não utilize soluções turvas ou com depósitos.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser eliminado em conformidade com os requisitos locais.

### **Posologia**

**- Prevenção de reinfecção pelo vírus da hepatite B após transplante hepático induzido por insuficiência hepática:**

Em adultos: 10.000 UI no dia do transplante, peri-operatório então 2.000-10.000 UI (40-200 ml) por dia durante 7 dias e, se necessário, para manter os níveis de anticorpos acima de 100-150 UI/L em pacientes HBV-DNA negativo e acima de 500 UI/L em pacientes positivos de HBV-DNA.

Em crianças: a posologia deve ser ajustada de acordo com a área de superfície corporal, com base em 10.000 IU/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Imunoprofilaxia da hepatite B:**

- Prevenção da hepatite B em caso de exposição acidental em indivíduos não imunizados: Pelo menos 500 UI (10 ml), dependendo da intensidade da exposição, logo que possível após a exposição e de preferência no prazo de 24 a 72 horas.

- Imunoprofilaxia da hepatite B em pacientes hemodializados:

8-12 IU (0,16-0,24 ml)/kg, com um máximo de 500 UI (10 ml), a cada 2 meses até a soroconversão após a vacinação.

- Prevenção da hepatite B no recém-nascido de mães portadoras do vírus de hepatite B, ao nascimento ou logo que possível após o nascimento:

30-100 IU (0,6-2 ml)/kg. A administração de imunoglobulina de hepatite B pode ser repetida até a soroconversão após a vacinação.

Em todas essas situações, a vacinação contra o vírus da hepatite B é altamente recomendada. A primeira dose de vacina pode ser injetada no mesmo dia que a imunoglobulina humana anti-hepatite B, porém em locais diferentes.

Em indivíduos que não apresentam uma resposta imunológica (anticorpos da hepatite B não mensuráveis) após a vacinação e para quem seja necessária a prevenção contínua, pode ser considerada a administração de 500 UI (10 mL) para adultos e 8UI (0,16 mL)/kg para crianças a cada 2 meses; um valor de anticorpos de proteção mínima considerado é 10 mUI/mL.

### **Insuficiência Hepática**

Nenhuma evidência está disponível para exigir um ajuste de dose.

### **Insuficiência Renal**

Nenhum ajuste de dose, a menos que seja clinicamente justificado.

### **Idosos**

Nenhum ajuste de dose, a menos que seja clinicamente justificado.

### **Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Nenhuma outra preparação pode ser adicionada à solução de Hepatect® IV uma vez que qualquer alteração na concentração de eletrólitos ou no pH, pode resultar na precipitação ou desnaturação de proteínas.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Resumo do perfil de segurança

Reações adversas causadas por as imunoglobulinas humanas normais (em frequência decrescente) abrangem (veja seção 5. Advertências e Precauções).

- Calafrio, dor de cabeça, tontura, febre, vômito, reações alérgicas, náusea, artralgia, pressão sanguínea baixa e dor nas costas moderada.
- Reações hemolíticas reversíveis, especialmente naqueles pacientes com grupos sanguíneos A, B e AB e (raramente) anemia hemolítica requerendo transfusão.
- (raramente) podem causar uma queda súbita da pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não apresenta hipersensibilidade à administração anterior.
- (raramente) reações cutâneas transitórias (incluindo lúpus eritematoso – frequência desconhecida).

- (muito raramente) reações tromboembólicas como infarto do miocárdio, AVC, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda.
- Casos de meningite asséptica reversível.
- Casos de aumento do nível de creatinina e/ ou ocorrência de insuficiência renal aguda.
- Casos de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI).

Lista tabelada de reações adversas:

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação de órgãos do sistema MedDRA (SOC e Nível de Termo Preferencial). As seguintes reações adversas foram notificadas de acordo com as seguintes frequências: Muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

*Reações adversas de ensaios clínicos:*

Em quatro ensaios clínicos, não foram identificadas reações adversas com Hepatect<sup>®</sup> IV.

*Reações adversas da experiência pós-comercialização e estudos não intervencionistas* (frequências desconhecidas - não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis):

| <b>Classe de Sistema de Órgãos MedDRA</b>     | <b>Reações adversas</b>                  |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
| Distúrbios do sistema imunológico             | Choque anafilático, Hipersensibilidade   |
| Distúrbios do sistema nervoso                 | Dor de cabeça, tontura                   |
| Distúrbios cardíacos                          | Taquicardia                              |
| Distúrbios vasculares                         | Hipotensão                               |
| Distúrbios gastrintestinais                   | Náusea                                   |
| Distúrbios da pele e tecido subcutâneo        | Reação cutânea, erupção cutânea, prurido |
| Distúrbios gerais e no local de administração | Febre, mal-estar                         |

Para informações de segurança com relação a agentes transmissíveis, vide seção 5. Advertências e Precauções.

### **População pediátrica**

Reações adversas em crianças são esperadas serem as mesmas que em adultos.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Overdose de imunoglobulinas pode levar a sobrecarga de líquidos e hiperviscosidade, principalmente em pacientes de risco, incluindo pacientes idosos ou pacientes com insuficiência cardíaca ou renal.

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

### **DIZERES LEGAIS**

Registro M.S.: 1.0914.0021

Farmacêutica Responsável: Natália R. de Almeida Pereira

CRF-SP 70.657

### **Fabricado por:**

Biotest AG

D-63303 Dreieich

Alemanha

### **Importado e Distribuído por:**

Biotest Farmacêutica Ltda.

Rua José Ramos Guimarães, 49A

Bom Jesus dos Perdões – SP

CEP 12.955-000

CNPJ 33.348.731/0001-81

SAC 0800 782 0275

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**



### Histórico de alterações do texto de 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                                                     |
| N/A                           | N/A              | N/A                                                                                                 | 21/10/2014                                     | 0944127/14-1     | 10370 -<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Registro de<br>Produto pela Via<br>de<br>Desenvolviment<br>o Individual | 29/08/2016                    | Versão inicial                  | VP/ VPS          | 50 UI/ML SOL<br>INFUS IV CT 1<br>FA VD TRANS<br>X 10 ML                        |
| 20/07/2017                    | 1507032/17-8     | 10463 –<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO –<br>Inclusão inicial<br>de texto de bula<br>– RDC 60/12            | N/A                                            | N/A              | N/A                                                                                                          | N/A                           | Versão inicial                  | VP/ VPS          | 50 UI/ML SOL<br>INFUS IV CT 1<br>FA VD TRANS<br>X 10 ML                        |
| 20/03/2018                    | 0213235/18-4     | 10456 –<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | N/A                                            | N/A              | N/A                                                                                                          | -                             | VP: Posologia<br>VPS: Posologia | VP/ VPS          | 500 UI/ML SOL<br>INJ SC/IM CT 1<br>SER PREENC<br>VD TRANSP X<br>0,4 ML + 1 AGU |
| 14/02/2019                    | 0139440/19-1     | 10456 -<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula -<br>RDC 60/12 | N/A                                            | N/A              | N/A                                                                                                          | 14/02/2019                    | VP: Posologia<br>VPS: Posologia | VP/ VPS          | 500 UI/ML SOL<br>INJ SC/IM CT 1<br>SER PREENC<br>VD TRANSP X<br>0,4 ML + 1 AGU |
| 29/05/2019                    | 0479527/19-0     | 10456 -<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO -                                                                   | N/A                                            | N/A              | N/A                                                                                                          | 29/05/2019                    | VP: Posologia<br>VPS: Posologia | VP/ VPS          | 50 UI/ML IV FA<br>VD TRANS X<br>10 ML                                          |

|   |   |                                                                                                     |     |     |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                  |         |                                                                                                                       |
|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |   | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12                                               |     |     |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                  |         | 500 UI/ML<br>SC/IM SER<br>PREENC VD<br>TRANSP X 0,4<br>ML + 1 AGU<br>500 UI/ML SC<br>SER PREENC<br>VD TRANSP X<br>1ML |
| - | - | 10456 -<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula -<br>RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | - | VP:<br>Contraindicações,<br>Advertências e<br>precauções,<br>Interações<br>medicamentosas,<br>Reações Adversas<br>VPS: O que devo<br>saber antes de<br>usar este<br>medicamento?<br>Quais os males<br>que este<br>medicamento<br>pode me causar? | VP/ VPS | 50 UI/ML IV FA<br>VD TRANS X<br>10 ML                                                                                 |