

AnexoA

Folha de rosto para a bula

ALPHANATE

Grifols Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

250 UI - 500 UI - 1000 UI - 1500 UI - 2000 UI

PARTE I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIFOLS BRASIL, LTDA.

ALPHANATE®

FATOR VIII DE COAGULAÇÃO + FATOR DE VON WILLEBRAND

Formas farmacêuticas e apresentações:

Alphanate® é fornecido estéril, liofilizado em frasco-ampola contendo 250, 500, 1000, 1500 ou 2000 UI de Fator VIII, acompanhado de volume suficiente de diluente (água estéril para injeção, 5 mL para 250 e 500 UI de FVIII e 10 mL para 1000, 1500 e 2000 UI de FVIII), de acordo com a potência de Fator VIII. Alphanate® é acondicionado com seringa preenchida com diluente (água estéril para injeção) e acessórios para sua administração.

A potência (Fator VIII:C atividade) do Fator VIII é expressa em Unidades Internacionais (UI) no rótulo do produto.

Adicionalmente, cada frasco-ampola de Alphanate® também contém Fator de von Willebrand: Cofator Ristocetina (VWF:RCo) atividade expressa em UI para tratamento de VWD.

Composição:

Princípio Ativo:

Fator VIII de coagulação

(UI/frasco)	250 UI	500 UI	1000 UI	1500 UI	2000 UI
-------------	--------	--------	---------	---------	---------

Fator de von Willebrand: Cofator

Ristocetina

(UI/frasco)	180-420 UI,	360-840 UI,	720-1680 UI,	1080-2520 UI,	1440-3360 UI
-------------	-------------	-------------	--------------	---------------	--------------

Excipientes: Albumina Humana, Arginina e Histidina

Administração: Intravenosa

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Pó liofilizado para solução injetável

PARTE II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hemofilia A ou Deficiência Adquirida de Fator VIII

Alphanate® é indicado para a prevenção e controle de hemorragias em pacientes com deficiência de fator VIII, devido à hemofilia A ou deficiência adquirida do fator VIII.

Doença de von Willebrand

Alphanate[®], também é indicado para o tratamento cirúrgico e/ou procedimento invasivo em pacientes com Doença de von Willebrand (VWD), em quem a desmopressina (DDAVP[®]) é ineficaz ou contra-indicada.

Não existe evidência suficiente procedente de ensaios clínicos em pacientes com Doença de von Willebrand severa (Tipo 3) submetidos à cirurgia maior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos farmacocinéticos mostraram que o Alphanate[®] SD/HT (A-SD/HT) tem em média uma meia-vida para VWF:RCo, FVIII:C e VWF:Ag de 6,91 horas (média, 7,46 ± 3,20 horas), 20,87 horas (média, 21,52 ± 7,21 horas), e 12,66 horas (média, 13,03 ± 2,12 horas) respectivamente. A mediana incremental de recuperações *in vivo* do VWF:RCo e FVIII:C foram 3,12 (UI/dL)/(UI/kg) [média, 3,29 ± 1,46 (UI/dL)/(UI/kg)] para VWF:RCo e 1,94 (UI/dL)/(UI/kg) [média, 2,14 ± 0,58 (UI/dL)/(UI/kg)] para FVIII:C.

Nas infusões seguintes de A-SD/HT, foi visto um aumento no tamanho dos multímeros de VWF e persistiu por pelo menos 24 horas. Seguindo o tratamento, o encurtamento da BT foi transitório, durante menos de 6 horas e não se correlaciona com a presença de multímeros de VWF de tamanho grande ou intermediário.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O Fator VIII e fator de von Willebrand são constituintes do plasma normal e são necessários para a coagulação do sangue. A administração do Alphanate[®] temporariamente aumenta o nível plasmático de Fator VIII, minimizando assim o risco de hemorragia. O Fator VIII é um fator essencial na ativação do Fator X, conduzindo à formação de trombina e fibrina. O VWF promove a agregação plaquetária e adesão das plaquetas no endotélio vascular danificado, mas também serve como uma proteína transportadora de estabilização para o Fator VIII proteína pró-coagulante.

Farmacocinética

Hemofilia A

Em estudo aberto, randomizado, cruzado, a farmacocinética do Alphanate[®] foi comparado com a versão do mesmo produto não tratada com calor. Os pacientes com hemofilia A (< 3 UI de fator VIII/dL) foram dosados para atingir os níveis plasmáticos de fator VIII de cerca de 100 unidades/dL. Amostras de sangue foram retiradas até 28 horas após a infusão. A meia-vida média de Alphanate[®] foi 12,2 horas e a média de recuperação *in vivo* foi de 86,5%. Nestes estudos, a AUC média foi 895 UI h/dL, o tempo médio de permanência foi de 9,9 horas e a depuração foi de 4,4 mL/h/kg. Dependendo do grau de hemorragia, ferimentos ou danos ao tecido a meia-vida biológica pode diminuir. Isto deve ser levado em consideração para determinar a dosagem.

Doença de von Willebrand (VWD)

Um estudo do cruzamento de farmacocinética foi realizado em 14 não-pacientes com sangramento VWD (1 tipo 1, 2 tipo 2A, e 11 de tipo 3) comparar a farmacocinética do Alphanate[®] SD/HT (A-SD/HT) e uma formulação anterior, Alphanate[®] SD (A-SD), que foi

tratado com solvente detergente, mas não foi termicamente tratado.

Após perfusão de A-SD/HT, a meia-vida média de VWF:RCo, FVIII:C e VWF:Ag eram 6,91 horas (média de $7,46 \pm 3,20$ horas, intervalo de 3,68 - 16,22 horas), 20,87 horas (média de $21,52 \pm 7,21$ horas; intervalo: 7,19 - 32,20 horas), e 12,66 horas (média de $13,03 \pm 2,12$ horas; intervalo: 10,34 - 17,45 horas), respectivamente. A mediana C incremental em recuperações *in vivo* do VWF:RCo e FVIII:C foram 3,12 (UI/dL)/(UI/kg) [média, $3,29 \pm 1,46$ (UI/dL)/(UI/kg); intervalo: 1,3 - 5,7 (UI/dL)/(UI/kg)] para VWF:RCo e 1,94 (UI/dL)/(UI/kg) [média, $2,14 \pm 0,58$ (UI/dL)/(UI/kg); intervalo: 1,3 para 3,3 (UI/dL)/(UI/kg)] para FVIII:C. Após perfusão de ambos os A-SD e A-SD/HT, um aumento no tamanho dos multímeros VWF foi observado e persistiu por pelo menos 24 horas. O encurtamento da BT foi transitório, de duração inferior a 6 horas após o tratamento e não se correlacionam com a presença de tamanho grande e intermediário de VWF multímeros.

Indução da Tolerância Imunológica (ITI)

Foram coletados dados sobre a Indução da Tolerância Imunológica (ITI) em pacientes pediátricos e adultos com hemofilia A que desenvolveram inibidores ao FVIII. Os 33 pacientes de um estudo retrospectivo com Alphanate[®] incluíram um amplo espectro de pacientes ITI com tratamento primário e de resgate com prognóstico variado para a obtenção da tolerância imunológica. Os dados mostram que Alphanate[®] tem sido utilizado para induzir a tolerância imunológica. Em pacientes onde a tolerância foi alcançada, a hemorragia pôde ser evitada ou controlada quer em tratamento profilático ou “on-demand” (tratamento baseado no episódio) utilizando o concentrado de FVIII.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Utilizar com precaução em pacientes com reações alérgicas conhecidas aos componentes da preparação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como acontece com qualquer produto protéico intravenoso, reações de hipersensibilidade do tipo alérgica são possíveis. O produto contém traços de proteínas humanas com exceção do fator VIII. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo urticária, urticária generalizada, opressão no peito, sibilos, hipotensão e anafilaxia. Se estes sintomas ocorrerem, eles devem ser aconselhados a interromper o uso do produto imediatamente e contatar o seu médico.

Em caso de choque, os atuais padrões clínicos para tratamento de choque devem ser observados.

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e pools de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de produção eficazes na inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma 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 encapsulados, como HIV, HBV e HCV. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não encapsulados como

o HAV e B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave para mulheres grávidas (infecção fetal) e em indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (por exemplo, anemia hemolítica).

Vacinação adequada (hepatite A e B) devem ser consideradas para pacientes na recepção regular de plasma humano e produtos derivados do fator VIII.

A formação de anticorpos neutralizantes, inibidores do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidos contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, que são quantificadas em unidades Bethesda (BU) por mL de plasma, utilizando ensaio modificado de Nijmegen. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado à exposição ao Fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente os inibidores podem desenvolver-se após os primeiros 100 dias. Os pacientes tratados com o fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas e exames laboratoriais. Consulte também a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO.

Relatos na literatura sugerem que os pacientes com tipo 3 (grave) Doença de von Willebrand podem ocasionalmente desenvolver aloanticorpos ao fator de von Willebrand. É altamente recomendável que toda vez que Alphanate[®] for administrado a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados, de forma a manter uma ligação entre o doente e o lote do produto.

Gravidez e lactação

Não se demonstrou a inocuidade deste produto para o seu uso durante a gestação através de ensaios clínicos controlados. Os estudos em animais são insuficientes para assegurar a segurança com respeito à reprodução, desenvolvimento do embrião ou feto, curso da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal.

Portanto, durante a gestação e o aleitamento pode-se utilizar Alphanate[®] unicamente se explicitamente necessário.

Efeitos sobre a condução e o uso de máquinas

Não existe nenhum indício de que Alphanate[®] possa afetar a capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram descritas

Incompatibilidades

Alphanate[®] não deve ser misturada a outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Alphanate[®] deve ser armazenado entre 2 e 8 °C. Armazenar em geladeira. Não congelar.

Alphanate® é válido por três anos após sua data de fabricação, quando conservado entre 2 e 8 °C.

Não utilizar caso a data de validade esteja ultrapassada.

Alphanate® deve ser administrado por via intravenosa dentro de três horas após a reconstituição, para evitar o efeito potencial patogênico de qualquer contaminação involuntária por bactérias que ocorram durante a reconstituição. Administrar à temperatura ambiente, não refrigerar após reconstituição, e descartar qualquer conteúdo não utilizado em um recipiente adequado de segurança.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide em- balagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Para sua segurança, mantenha o medicamento na emba- lagem original

A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente. Não utilizar soluções turvas ou com depósito.

O produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente re- lacionado a partículas e descoloração antes da administração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medi- camento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance e da visão das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Hemofilia A

Os requisitos de dosagem e frequência de administração são calculados com base na resposta inicialmente esperada de 2% do FVIII:C normal, por aumento de FVIII:C UI/kg de peso corporal administrado. O aumento *in vivo* do Fator VIII no plasma pode ser calculado multiplicando a dose de Fator VIII por quilo de peso corporal (FVIII:C UI/kg) de 2%. Assim, administrada uma dose de 50 UI/kg de Fator VIII, espera-se aumento no nível de circulação do fator VIII de 100% do normal (100 UI/dL). As seguintes fórmulas e exemplos ilustram estes princípios:

a) Aumento esperado de Fator VIII:C no plasma (% do normal) =
$$\frac{\text{Número de FVIII:C UI administradas} \times 2\%/\text{UI/kg}}{\text{peso corporal (kg)}}$$

Exemplo: Administrando Fator VIII 2100 UI a um adulto de 70 kg:

Aumento de FVIII:C no plasma (% normal) =
$$\frac{2100 \text{ UI} \times 2\%/\text{UI/kg}}{70 \text{ kg}} =$$

nível de 60% de FVIII:C do plasma normal

b) Dosagem requerida (UI) =

$$\frac{\text{Aumento desejado de FVIII:C}}{\text{no plasma (\% normal)}} \times \text{peso corporal (kg)}$$

$$2\%/UI/kg$$

Exemplo: Uma criança de 15 kg com nível de FVIII a 0%.

Para aumento de 100% na concentração de Fator VIII plasmático normal, a dose necessária é a seguinte:

Dosagem necessária (UI) =

$$\frac{100\%}{2\%/UI/kg} \times 15 \text{ kg} = 50 \text{ UI/kg} \times 15 \text{ kg} = 750 \text{ UI}$$

As dosagens a seguir são apresentadas como orientação geral, como mostrado na Tabela 1. Deve-se ressaltar que a dose de Alphanate[®] necessário para a hemostasia deve ser individualizada de acordo com as necessidades do paciente, a gravidade da deficiência, da gravidade da hemorragia, a presença de inibidores de FVIII e do nível desejado. A adequação do tratamento deve ser julgada pelos efeitos clínicos e da situação e, assim, a dosagem pode variar em casos individuais.

Tabela 1: Diretrizes da dosagem para o tratamento de hemofilia A

Evento Hemorrágico	Dosagem (FVIII:C UI/kg Peso Corporal)
Hemorragia leve: <ul style="list-style-type: none"> • Contusões • Cortes ou arranhões • Hemorragia conjunta não complicada 	Os níveis de FVIII:C devem ser levados a 30% do normal (15 FVIII UI/kg duas vezes ao dia), até que a hemorragia pare e a cura seja alcançada (1 - 2 dias).
Hemorragia moderada: <ul style="list-style-type: none"> • Sangramentos no nariz, boca e gengiva • Extrações dentais • Hematúria 	Os níveis de FVIII:C devem ser levados a 50% (25 FVIII UI/kg duas vezes ao dia). O tratamento deve continuar até que a cura seja alcançada (2 - 7 dias, em média).
Hemorragia grave: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia comum • Hemorragia muscular • Trauma grave • Hematúria • Sangramento intracranial e intraperitoneal 	Os níveis de FVIII:C devem ser levados entre 80 - 100% durante pelo menos 3 - 5 dias (40 - 50 FVIII UI/kg duas vezes ao dia). Após este período de tratamento, os níveis de FVIII devem ser mantidos em 50% (25 FVIII UI/kg duas vezes ao dia) até que a cura seja alcançada. Hemorragias graves podem requerer tratamento por até 10 dias.
Cirurgia	Antes da cirurgia, os níveis de FVIII:C devem ser levados a 80 - 100% do normal (40 - 50 FVIII UI/kg). Para os 7 - 10 dias seguintes, ou até a cura, o paciente deve ser mantido com 60-100% dos níveis de FVIII (25 - 50 FVIII UI/kg duas vezes ao dia)

A dosagem e frequência de administração são calculadas com base em uma resposta esperada inicial de 2% de FVIII:C, por aumento de FVIII:C UI/kg de peso corporal (ou seja, 2% por UI/kg) e uma meia-vida média de FVIII:C, de 12 horas. Se os estudos de dosagem

determinaram que um paciente em particular apresente uma resposta menor que o esperado, a dose deve ser ajustada em conformidade. Impossibilidade de atingir os níveis plasmáticos de FVIII:C ou nível para controlar a hemorragia após uma dose calculada de forma adequada pode ser um indicativo do desenvolvimento de um inibidor (um anticorpo de FVIII:C). Sua presença deve ser documentada e o nível de inibidor quantificado por procedimentos laboratoriais adequados. O tratamento com Fator VIII, nesses casos, deve ser individualizado.

Os níveis de fator VIII no plasma devem ser monitorados periodicamente para avaliar a resposta de cada paciente para o regime de dosagem.

Doença de von Willebrand

Tabela 2 fornece orientações de dosagem para pacientes pediátricos e adultos com Doença de von Willebrand.

A quantidade de VWF:RCo e Fator VIII contido em cada frasco de Alphanate[®] está indicada no rótulo do frasco. A proporção de VWF:RCo de Fator VIII em Alphanate[®] varia de acordo com o lote, por isso a dosagem deve ser reavaliada sempre que o lote utilizado for alterado.

Tabela 2: Orientações de dosagem para a profilaxia durante a cirurgia e procedimentos invasivos da Doença de von Willebrand (Exceto Tipo 3 indivíduos sujeitos a grande cirurgia).

Profilaxia para hemorragia cirúrgica ou procedimentos invasivos	Dosagem (VWF:RCo UI/kg peso corpóreo)
Adulto	Dosagem pré-operatória: 60 VWF:RCo UI/kg de peso corporal. Infusões subsequentes: 40 a 60 VWF:RCo UI/kg de peso corporal em intervalos de 8 - 12 horas caso sejam clinicamente necessárias.
	A dose pode ser reduzida depois do terceiro dia pós-operatório.
	Continuar o tratamento até a cura completa.
Pediátrico	Procedimento menor: VWF atividade de 40% - 50% durante 1 a 3 dias pós-operatório
	Procedimento menor: VWF atividade de 40% - 50% por 3 a 7 dias pós-operatório.
	Dosagem inicial: 75 VWF:RCo UI/kg peso corporal. Infusões subsequentes: 50 a 75 VWF:RCo UI/kg peso corporal de 8 a 12 horas em intervalos clinicamente necessários.
	A dose pode ser reduzida depois do terceiro dia pós-operatório. Continuar o tratamento até a cura completa.

Modo de Usar

Administrar lentamente, a uma taxa não superior a 10 mL/minuto. A administração rápida de um concentrado de fator VIII pode resultar em reações vasomotoras.

Alphanate[®] deve ser administrado por via intravenosa dentro de três horas após a

reconstituição, para evitar o efeito potencialmente patogênico de qualquer contaminação involuntária provocada por bactérias que ocorrem durante a reconstituição.

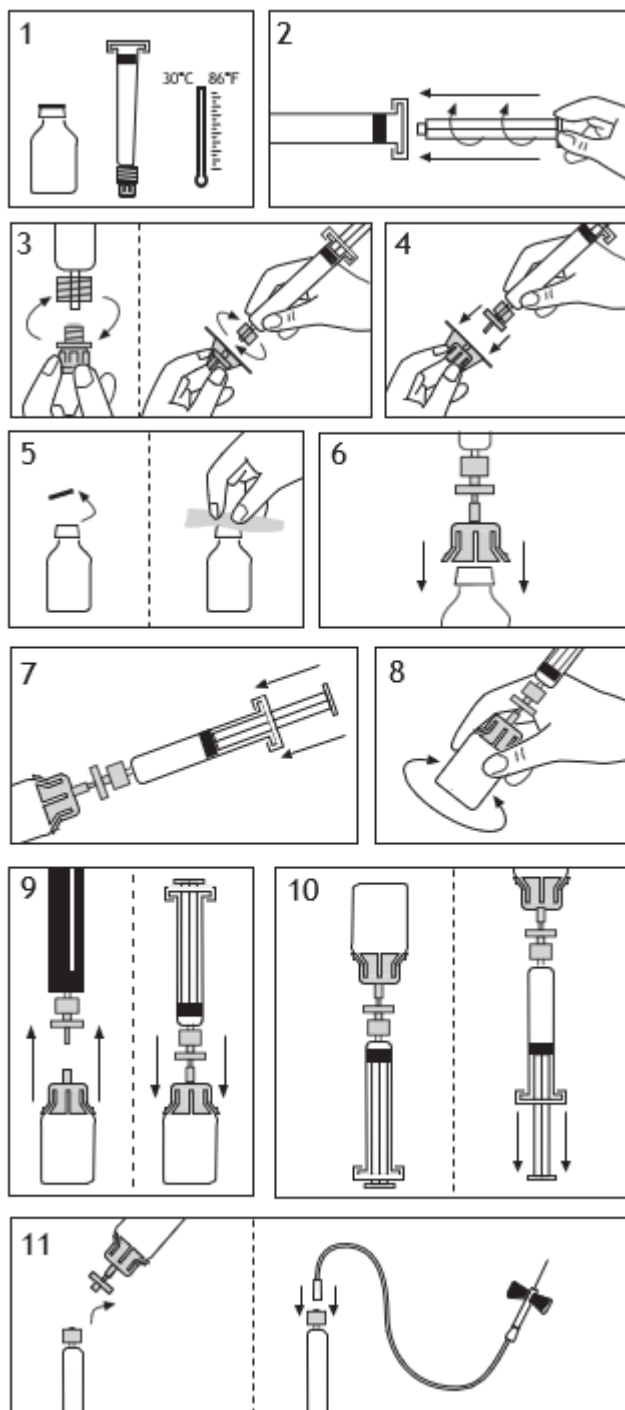
Administrar à temperatura ambiente, não refrigerar após reconstituição, e descartar qualquer conteúdo não utilizado em um recipiente de descarte seguro e adequado.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Não reutilizar os conjuntos de administração.

Preparação da Solução:

1. Aqueça o frasco e a seringa a uma temperatura não superior a 30 °C.
2. Encaixe o êmbolo da seringa de plástico contendo solvente.
3. Remova o filtro de sua embalagem. Retire a tampa cinzenta entre a ponta da seringa e, em seguida, encaixe a seringa no filtro.
4. Remova o adaptador de frasco da embalagem. Encaixe o adaptador de frasco na seringa montada no filtro.
5. Retire o plástico da tampa flip-top do frasco concentrado e limpe a borracha exposta com o anti-séptico fornecido.
6. Coloque o conjunto seringa/filtro/adaptador sobre a parte superior do frasco concentrado e fure a tampa com a agulha do adaptador.
7. Transfira toda a água para injetáveis para o frasco de concentrado, pressionando o êmbolo da seringa.
8. Agite suavemente o frasco até que todo o concentrado se dissolva. Tal como acontece com outras soluções parenterais, não use a solução se não for devidamente dissolvida ou partículas ainda sejam visíveis.
9. Cuidadosamente separe o conjunto seringa/filtro e frasco para liberar o vácuo.
10. Inverta o frasco para concentrar e elaborar a solução através do filtro dentro da seringa.
11. Prepare o local da injeção, separe o filtro separado do adaptador de frasco da seringa. Injetar a solução por via intravenosa, utilizando a agulha borboleta fornecida ou uma agulha estéril.



9. REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, ardor e dor no local da perfusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, sensação de aperto no peito, formigamento, vômitos, respiração) têm sido observados com pouca frequência, e pode em alguns casos evoluir para anafilaxia (incluindo choque).

Em raras ocasiões, a febre foi observada.

Os pacientes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII. Se essa inibição ocorrer, a condição se manifesta como uma resposta clínica insuficiente. Nesses casos, recomenda-se que um centro de hemofilia especializado seja contatado. Não há dados disponíveis sobre o desenvolvimento de inibidores em pacientes não tratados previamente com Alphanate®.

Pacientes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, raramente, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator de von Willebrand. Se esses inibidores ocorrerem, a condição se manifesta como uma resposta clínica inadequada.

Tais anticorpos podem ocorrer em estreita associação com reações anafiláticas. Portanto, os pacientes com reação anafilática devem ser avaliados para a presença de um inibidor. Nesses casos, recomenda-se que um centro de hemofilia especializado seja contatado.

Ao utilizar este produto para pacientes com doença de von Willebrand, há um risco de ocorrência de eventos trombóticos, principalmente em pacientes com conhecidos fatores de risco clínico ou laboratorial.

Nos pacientes que recebem o fator VIII de produtos que contenham fator de von Willebrand com FVIII:C excessivo pode aumentar o risco de eventos trombóticos.

Para obter informações sobre a segurança dos agentes transmissíveis, consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

10. SUPERDOSE

Não se conhecem suas consequências, visto que não foram descritos casos de superdosagem.

PARTE III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3641.0014.004-2 250 UI FVIII/5 mL
frasco de dose única

Registro: 1.3641.0014.003-4 500 UI FVIII/5 mL
frasco de dose única

Registro: 1.3641.0014.002-6 1000 UI FVIII/10 mL
frasco de dose única

Registro: 1.3641.0014.001-8 1500 UI FVIII/10 mL
frasco de dose única

Registro: 1.3641.0014.005-0 2000 UI FVIII/10 mL
frasco de dose única

Responsável técnico: Luiz C. de Almeida - CRF/PR: 012968

Produzido por:
Grifols Biologicals LLC
Los Angeles, CA 90032, USA

Importado e Registrado por:
Grifols Brasil, Ltda.
Rua Visconde de Nacar, nº 1160,
Centro, CEP: 80.410-201,
Curitiba, PR. Brasil,
11º andar, unidade 1102
CNPJ: 02513899/0001-71
SAC: 0800 709 2444

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/03/2024

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Venda sob prescrição



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
23/06/2015	0554691155	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	250 UI, 500 UI 1000 UI, 1500 UI e 2000 UI
09/12/2016	2579928162	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI, 1500 UI e 2000 UI
12/04/2017	0605637177	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI, 1500 UI e 2000 UI
18/11/2019	3179725193	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI, 1500 UI e 2000 UI
27/03/2024	0385683243	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	27/03/2024	0385489242	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022	27/03/2024	Harmonização de textos em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 768 de 12 de dezembro de 2022.	VP/VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI, 1500 UI e 2000 UI
24/10/2024	1467226246	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do formato da bula do profissional de saúde em adequação a ao § 3 do art. 5º da RDC Nº 47/2009.	VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI, 1500 UI e 2000 UI
11/02/2025		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Correção da data de aprovação da VP e VPS.	VP/VPS	250 UI, 500 UI 1000 UI, 1500 UI e 2000 UI