REF. RF1139774/19 REG. ISP N° B-2867/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HAEMATE P 1000/2400
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~Haemate® P 250 UI FVIII / 600 UI FvW~~
~~Polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión~~
~~Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW~~
~~Polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión~~
~~Haemate® P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW~~
~~Polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión~~

Haemate P 250/600
Liofilizado para solución inyectable, con solvente.
Haemate P 500/1200
Liofilizado para solución inyectable, con solvente.
Haemate P 1000/2400
Liofilizado para solución inyectable, con solvente.

Factor de von Willebrand humano
Factor VIII de coagulación humano

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

~~Haemate® P 250 UI FVIII / 600 UI FvW~~
~~Polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión~~
~~Haemate® P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW~~
~~Polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión~~
~~Haemate® P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW~~
~~Polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión~~

Haemate P 250/600
Liofilizado para solución inyectable, con solvente.
Haemate P 500/1200
Liofilizado para solución inyectable, con solvente.
Haemate P 1000/2400
Liofilizado para solución inyectable, con solvente.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
30 MAR 2021
Firma Profesional

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

~~Un vial de Haemate P 250 UI FVIII / 600 UI FvW contiene nominalmente:~~
~~250 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).~~
~~600 UI de factor de von Willebrand humano (FvW,).~~
~~Después de reconstituir con 5 ml **mL** de agua para inyectables, la solución contiene 50 UI/ ml **mL** de FVIII y 120 UI/ ml **mL** de FvW.~~

~~Un vial de Haemate P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW contiene nominalmente:~~
~~500 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).~~
~~1200 UI de factor de von Willebrand humano (FvW,).~~
~~Después de reconstituir con 10 ml **mL** de agua para inyectables, la solución contiene 50 UI/ ml **mL** de FVIII y 120 UI/ml de FvW.~~

~~Un vial de Haemate P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW contiene nominalmente:~~
~~1000 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).~~
~~24000 UI de factor de von Willebrand humano (FvW,).~~
~~Después de reconstituir con 15 ml **mL** de agua para inyectables, la solución contiene 66.6 UI/ml de FVIII y 160 UI/ ml **mL** de FvW.~~
De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

La potencia del FVII (UI) se determina mediante el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica del FVIII de Haemate P es aproximadamente 2 - 6 UI de FVIII/mg de proteína.

La potencia del FvW (UI) se mide conforme a la actividad del cofactor de ristocetina (~~WWR~~ **FvW:** RCo) comparado con el patrón internacional para el concentrado del factor de von Willebrand (OMS). La actividad específica del FvW de Haemate P es aproximadamente 5 - 17 UI de FvW: RCo/mg de proteína.

Haemate P se produce a partir de plasma de donantes humanos.

~~Excipiente con efecto conocido:~~
~~Sodio:~~
~~Haemate P 250 UI FVIII / 600 UI FvW y Haemate P 500 UI FVIII / 1200 UI FvW – aproximadamente 113 mmol/l (2.6 mg/ ml **mL**)~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~Haemate P 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW – aproximadamente 150 mmol (3.5 mg/ ml mL)~~
De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.
Para ver la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

~~Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable o perfusión~~
Liofilizado para solución inyectable, con solvente.
Polvo blanco y disolvente transparente e incoloro para solución para inyección/perfusión.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de von Willebrand (EvW)

Profilaxis y tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos, cuando la monoterapia con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicada.

Hemofilia A (deficiencia congénita en el factor VIII)

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia A.

Este producto se puede utilizar en el tratamiento de la deficiencia adquirida de factor VIII y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos contra el factor VIII.

4.2 Posología y método de administración

Un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la hemostasia debe supervisar el tratamiento de la EvW y la hemofilia A.

Posología

Enfermedad de von Willebrand:

Es importante calcular la dosis usando la cantidad especificada de UI de FvW:RCo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En general, 1 UI/kg de FvW-RCo aumenta el nivel de FvW:RCo circulante en 0.02 UI/~~ml~~ **mL** (2%).

Se deben conseguir niveles de FvW:RCo > 0.6 UI/~~ml~~ **mL** (60%) y de FVIII: C > 0.4 UI/~~ml~~ **mL** (40%).

Normalmente, se recomiendan 40- 80 UI/kg de factor de von Willebrand (FvW:RCo) y 20 - 40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC) para conseguir la hemostasia.

Es posible que se requiera una dosis inicial de 80 UI/kg de factor de von Willebrand, especialmente en pacientes con la enfermedad de von Willebrand de tipo 3 en la que el mantenimiento de niveles adecuados podría requerir dosis más altas que en otros tipos de la enfermedad de von Willebrand.

Prevención de hemorragia en caso de cirugía o traumatismo grave:
Para la prevención de sangrado excesivo, durante o después de una cirugía, la inyección debe iniciarse entre 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Se debe volver a administrar una dosis apropiada cada 12 -24 horas. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo e intensidad del sangrado y de los niveles de FvW:RCo y FVIII:C.

Cuando use un producto de factor de von Willebrand que contenga FVIII, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento continuo podría causar un aumento excesivo del nivel de FVIII:C. Después de 24 - 48 horas de tratamiento, para evitar un aumento no controlado en el nivel de FVIII-C, se deben considerar dosis reducidas y/o la prolongación del intervalo de dosis.

Población pediátrica
La dosis en niños se basa en el peso corporal y por tanto, en general, se basa en las mismas pautas que en los adultos. La frecuencia de administración siempre se debe orientar a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Hemofilia A

Monitorización del tratamiento

Durante el curso del tratamiento se recomienda controlar adecuadamente los niveles de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrándose distintas semividas. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso.
En el caso de intervenciones de cirugía mayor, es indispensable monitorizar con precisión la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en aPTT y el ensayo cromogénico según la farmacopea europea. Esto es importante particularmente cuando se cambian el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor FVIII, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente.

Es importante calcular la dosis usando la cantidad especificada de UI de FVIII:C.

La cantidad de unidades de factor VIII administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relaciona con el estándar actual de la OMS para productos del factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en UI (en relación a un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII equivale a esa cantidad de factor VIII en un ~~ml~~ **mL** de plasma humano normal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tratamiento a demanda
El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma 2,0% (2 UI/~~dl~~ **dL**) de actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal [kg] × aumento deseado del factor VIII [% o UI/~~dl~~ **dL**] × 0.5

La cantidad que se debe administrar, el método y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

En caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de actividad normal o UI/~~dl~~ **dL**) en el período correspondiente. La siguiente tabla se puede usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de factor VIII (% o UI/~~dl~~ **dL**)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 – 40	Repita cada 12 - 24 horas. Al menos I día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado indicado por dolor o hasta que la herida cicatrice.
Hemartrosis más generalizada, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repita la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 – 100	Repita la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que desaparezca la amenaza.
Cirugía		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Menor incluyendo extracción dentaria	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que cicatrice la herida.
Mayor	80 - 100 (pre y posoperatorio)	Repita la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que la herida haya cicatrizado lo suficiente, luego administre el tratamiento durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII de 30% a 60% (UI/~~dl~~ **dL**).

Profilaxis
En el tratamiento profiláctico a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A grave, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, es posible que se necesiten intervalos de dosis más cortos o dosis más altas.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para obtener una orientación sobre la dosis a administrar y la frecuencia de perfusiones repetidas. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores especialmente, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia sustitutiva mediante el análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma). La respuesta de cada uno de los pacientes al factor VIII puede variar y se consiguen diferentes niveles de recuperación *in vivo*, y se demuestran diferentes vidas medias.

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Vea también la sección 4.4.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente
No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Haemate P en pacientes sin tratamiento previo.

Población pediátrica
No se dispone de datos de estudios clínicos sobre la dosis de Haemate P en niños.
Método de administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Para uso intravenoso.
Reconstituya el producto como se ha descrito en la sección 6.6. La preparación reconstituida se debe **atemperar** ~~calentar~~ a temperatura ambiente o corporal antes de la administración. Inyecte lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente. Una vez que el producto se transfiera a la jeringa, se debe usar inmediatamente.

En caso de que haya que administrar cantidades más grandes del factor, esto también se puede hacer mediante perfusión. Para este fin, transfiera el producto reconstituido a un sistema de perfusión aprobado.

La velocidad de la inyección o perfusión no debe superar los 4 ~~ml~~ **mL** por minuto. Observe al paciente por si presentara cualquier reacción inmediata. Si se produce cualquier reacción que pudiera estar relacionada con la administración de Haemate P, se debe disminuir la velocidad de perfusión o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente (véase también la sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes que aparecen en la sección 6.1.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Hipersensibilidad
Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que dejen de usar el medicamento de inmediato y que se comuniquen con su médico. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de estado de **shock** ~~choque~~, se deben contemplar los estándares médicos actuales para el tratamiento del estado de **shock** ~~choque~~.

Haemate P tiene hasta 70 mg de sodio por 1000 UI de FVIII / 2400 UI FvW. Los pacientes que sigan una dieta con control de sodio deben considerar este dato.

Enfermedad de von Willebrand ***(EvW)***

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Existe el riesgo de ocurrencia de episodios trombóticos, incluyendo embolia pulmonar, especialmente en los pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos (p. ej., en el período perioperatorio sin tromboprofilaxis, sin movilización temprana, con obesidad, en caso de sobredosis, cáncer). Por tanto, los pacientes en riesgo se deben monitorear para detectar los primeros signos de trombosis. Se debe instituir el tratamiento profiláctico para el tromboembolismo venoso, según las recomendaciones actuales.
Cuando use un producto de factor de von Willebrand (FvW), el médico debe tener en cuenta que el tratamiento continuo podría causar un aumento excesivo del nivel de FVIII: C. En los pacientes que reciben productos de FvW que contienen FVIII, se deben monitorear los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII:C lo que podría aumentar el riesgo de episodios trombóticos y medidas antitrombóticas deben ser consideradas.

Los pacientes con EvW, especialmente los pacientes con el tipo 3 de la enfermedad, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FvW. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del FVW: RCo, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo adecuado para determinar la presencia de un inhibidor del FvW. En pacientes con niveles altos de inhibidor, es posible que la terapia no sea eficaz y haya que considerar otras opciones terapéuticas.

Hemofilia A

Inhibidores
La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por ~~ml~~ **mL** de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII. Este riesgo es más alto en los primeros ~~20~~ **50** días de exposición. Rara vez, se pueden desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes que han sido tratados previamente, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, todos los pacientes tratados con factor VIII de coagulación humano se deben monitorear cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante las pruebas de laboratorio y observaciones clínicas adecuadas. Si no se obtienen los niveles plasmáticos esperados de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se deben realizar pruebas para detectar la presencia de inhibidor del FVIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, es posible que la terapia con factor VIII no sea eficaz y haya que considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A y con inhibidores del factor VIII. Véase también la sección 4.8.

Eventos cardiovasculares
En pacientes con factores de riesgo cardiovasculares previos, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter
Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter incluyendo las infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter.

Seguridad frente a virus
Las medidas estándar para prevenir infecciones debidas al uso de medicamentos preparados a partir de plasma o sangre humana incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y de las mezclas de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de pasos eficaces en la producción para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede descartarse por completo. Esto también aplica a virus emergentes o desconocidos, o a otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus encapsulados, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A.

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p. ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben de manera habitual o repetida productos de FVIII/FvW derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Haemate P a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para conservar una conexión entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha estudiado ninguna interacción del FvW y FVIII con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Haemate P.

Enfermedad de von Willebrand
La situación es diferente en la enfermedad de von Willebrand debido a su herencia autosómica. Las mujeres se ven más afectadas que los hombres, debido a los riesgos adicionales de sangrado, como menstruación, embarazo, trabajo de parto, parto y complicaciones ginecológicas. Sobre la base de la experiencia posterior a la comercialización, se puede recomendar la sustitución del FvW en el tratamiento y prevención de sangrados agudos. No se dispone de estudios clínicos sobre la terapia sustitutiva con FvW en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Hemofilia A
Sobre la base de la ocurrencia poco frecuente de la hemofilia A en mujeres, no se disponible de experiencia alguna sobre el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

Por tanto, el FvW y FVIII se deben utilizar durante el embarazo y la lactancia ~~solamente si está claramente indicado.~~ **en el caso de que su uso esté claramente justificado.**

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y usar máquinas

Haemate P no tiene ninguna influencia sobre la capacidad de manejar vehículos y usar máquinas.

4.8 Efectos no deseados

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia posterior a la comercialización.

Resumen del perfil de seguridad

Durante el tratamiento con Haemate P en adultos y adolescentes, se pueden producir las siguientes reacciones adversas:
Hipersensibilidad o reacciones alérgicas, episodios tromboembólicos y pirexia. Además, los pacientes pueden desarrollar inhibidores de FVIII y FvW.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación se ha elaborado conforme a la clasificación de sistemas y órganos del MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado conforme a la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10); frecuentes (de ≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (de ≥1/1000 a <1/100), raras (de ≥1/10000 a <1/1,000), muy raras (<1/10000) o se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

SOC según MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Hipervolemia Hemólisis Inhibición del factor FvW Inhibición del FVIII	Se desconoce Se desconoce Muy rara ~~Muy rara~~ **Poco frecuentes (PTP)*** **Muy frecuentes (PUP)***
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fiebre	Muy rara
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Trastornos vasculares	Trombosis Episodios tromboembólicos	Muy rara Muy rara

*** La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- *Trastornos sanguíneos y del sistema linfático*

Cuando se necesitan dosis muy grandes o dosis repetidas frecuentes, o cuando hay inhibidores y cuando también hay atención pre- y posquirúrgica implicada, se debe monitorear a todos los pacientes para detectar signos de hipervolemia. Además, se debe monitorear a aquellos pacientes con grupos sanguíneos A, B y AB para detectar signos de hemólisis intravascular y/o disminución de los valores del hematocrito.

- *Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración*

En **raras** ocasiones ~~muy poco frecuentes,~~ se ha observado fiebre.

- *Trastornos del sistema inmunitario*

Se han observado con muy poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) y en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

algunos casos pueden evolucionar a anafilaxia grave (**incluyendo shock anafiláctico** ~~inclusive estado de choque~~).

Enfermedad de von Willebrand

- *Trastornos sanguíneos y del sistema linfático*

Los pacientes con EvW, especialmente los pacientes con el tipo 3 de la enfermedad, pueden muy raramente desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FvW. Si se producen estos inhibidores, el cuadro se manifestará como respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos son precipitantes y pueden aparecer concomitantemente a reacciones anafilácticas. Por tanto, se debe evaluar a los pacientes que presenten una reacción anafiláctica para detectar la presencia de un inhibidor.

En todos estos casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

- *Trastornos vasculares*

~~En casos muy poco frecuentes,~~ existe el riesgo de episodios trombóticos/tromboembólicos (incluso de embolia pulmonar)**, en particular en pacientes con factores de riesgo conocidos clínicos o de laboratorio.**

En pacientes que reciben productos del FvW, los niveles plasmáticos excesivos mantenidos de FVIII:C pueden aumentar el riesgo de episodios trombóticos (véase también la sección 4.4).

Hemofilia A

- *Trastornos sanguíneos y del sistema linfático*

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar ~~con muy poca frecuencia~~ anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII. Si se producen estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

Para seguridad con respecto a agentes transmisibles, véase la sección 4.4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Población pediátrica
Se prevé que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean similares a la de adultos.

Notificación de reacciones adversas sospechosas
Es importante notificar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance de beneficios/riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales del cuidado de la salud que comuniquen cualquier reacción adversa sospechosa.

4.9 Sobredosis

No se han informado síntomas de sobredosis con el FvW y FVIII. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo de trombosis en caso de una dosis extremadamente alta, especialmente de productos de FvW que contengan FVIII ~~con un alto contenido de FVIII.~~ **estando este último presente en una elevada concentración.**

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ~~Antihemorrágicos:~~ factores de coagulación sanguínea~~, factor de von Willebrand y factor VIII de coagulación combinados.~~
Código ATC: B02BD06

Factor de von Willebrand

Haemate P se comporta del mismo modo que el FvW endógeno.

Además de su papel como una proteína protectora del factor VIII, el factor de von Willebrand media la adhesión plaquetaria a zonas de lesión vascular y juega el principal papel en la agregación plaquetaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La administración del FvW permite la corrección de las anomalías hemostáticas que presentan los pacientes deficientes en FvW (EVW) en dos niveles:

- El FvW restablece la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular en la zona de daño vascular (ya que se une tanto al subendotelio vascular como a la membrana plaquetaria), proporcionando hemostasia primaria como lo demuestra el acortamiento del tiempo de sangrado. Este efecto ocurre de inmediato y se sabe que depende en gran medida del alto contenido de multímeros de FvW de alto peso molecular.
- El FvW produce la corrección retrasada de la deficiencia asociada de FVIII. Cuando se administra por vía intravenosa, el FvW se une al FVIII endógeno (que produce normalmente el paciente) y al estabilizar este factor, evita su rápida degradación.
  Por este motivo, la administración de FvW puro (producto de FvW con un bajo nivel de FVIII) restaura el nivel de FVIII: C como un efecto secundario después de la primera perfusión con un ligero retraso.

La administración de una preparación de FvW que contiene FVIII: C restaura el nivel de FVIII: C a niveles normales inmediatamente después de la primera perfusión.

Factor VIII

Haemate P se comporta del mismo modo que el FVIII endógeno.

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand está formado por dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas.
Cuando se infunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor Willebrand en la circulación del paciente.

El factor VIII activado actúa como un cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X al factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Luego la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo debido niveles reducidos de factor VIII causa sangrado profuso en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante la terapia sustitutiva, se aumenta el nivel plasmático de factor VIII permitiendo de este modo una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de la tendencia a sangrar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Factor de von Willebrand

Se ha evaluado la farmacocinética de Haemate P en 28 pacientes con EvW [tipo 1 n=10; tipo 2A n=10; tipo 2M n=1, tipo 3 n=7] en estado no **hemorrágico** ~~sangrante~~. La mediana de la vida media terminal del FvW: RCo (modelo bicompartimental) fue 9.9 horas (intervalo: de 2.8 a 51.1 horas). La mediana de la vida media inicial fue 1.47 horas (intervalo: de **0.28** ~~2.8~~ a 13.36 horas). La mediana de la recuperación *in vivo* de la actividad del FvW: RCo fue 1.9 (UI/~~dl~~ **dL**) (UI/kg) [intervalo: de 0.6 a 4.5 (UI/~~dl~~ **dL**) (UI/kg)]. La mediana del ABC fue 1664 UI/~~dl~~ **dL** *h (intervalo de 142 a 3846 UI/~~dl~~ **dL** *h), la mediana del MTP fue 13.7 horas (intervalo de 3.0 a 44.6 horas) y la mediana de eliminación fue 4.81 ~~ml~~ **mL** /kg/h (rango de 2.08 a 53.0 ~~ml~~ **mL** /kg/h).

Los niveles plasmáticos máximos de FvW normalmente aparecen unos 50 minutos después de la inyección. El nivel máximo de FVIII se produce entre 1 y 1.5 horas después de la inyección.

Factor VIII

Después de la inyección intravenosa, hay un rápido aumento en la actividad plasmática del factor VIII (FVIII:C) seguido de una rápida disminución en la actividad y una velocidad más lenta posteriormente de disminución de la actividad. Estudios realizados en pacientes con hemofilia A han demostrado una mediana de vida media de 12.6 horas (intervalo: de 5.0 a 27.7 horas). Se obtuvo una recuperación *in vivo* mediana general de FVIII de 1,73 UI/~~dl~~ **dL** por UI/kg (intervalo 0.5 - 4.13). En un estudio, la mediana del tiempo de permanencia (MTP) fue de 19.0 horas (intervalo de 14.8 a 40.0 horas), la mediana del área bajo la curva (ABC) fue de 36.1 (% *~~horas~~)/(UI/kg) (intervalo de 14.8 a 72.4 (% *~~horas~~)/(UI/kg)), una mediana de eliminación de 2.8 ~~ml~~ **mL** /h/kg (intervalo de 1.4 a 6.7 ~~ml~~ **mL** /h/kg).

Población pediátrica
No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes menores de 12 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5.3 Datos de seguridad preclínica

Haemate P contiene los factores VIII y de von Willebrand como principios activos que proceden de plasma humano y actúan como constituyentes endógenos del plasma. Aplicaciones de dosis únicas de Haemate P a varias especies animales no revelaron efectos tóxicos. No se pueden realizar de manera **adecuada** ~~razonable~~ estudios preclínicos con dosis repetidas (toxicidad crónica, carcinogenia y mutagenia) en modelos convencionales animales debido al desarrollo de anticuerpos después de la administración de proteínas humanas heterólogas.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

~~Albúmina humana~~
~~Ácido aminoacético~~
~~Cloruro de sodio~~
~~Citrato de sodio~~

~~Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico (en pequeñas cantidades para ajuste del pH)~~

~~Disolvente suministrado Agua para inyecciones 5/10/15 ml~~ **~~mL~~**
De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes y disolventes excepto los mencionados en la sección 6.1.

6.3 Vida útil

~~3 años.~~

~~Después de reconstituir, se ha demostrado la estabilidad físico-química durante 48 horas a temperatura ambiente (máx. +25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, y puesto~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~que Haemate P no contiene conservantes, el producto se debe usar inmediatamente. Si la solución obtenida no se administra de inmediato, se debe usar dentro de las siguientes 8 horas, conservado a no más de 25°C.~~
De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

Una vez que el producto se transfiera a la jeringa, se debe usar inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar Haemate P a no más de 25 °C.

No congelar. Mantenga el envase en la caja externa para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

~~*Envases inmediatos*~~

~~Viales de la sustancia:~~
~~250 UI FVIII / 600 UI FvW: Viales para inyección de vidrio tubular incoloro, tipo I (Farm. Eur,.) sellado con tapón de goma para perfusión (libre de látex), disco de plástico y tapa de aluminio.~~
~~500 UI FVIII / 1200 UI FvW y 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW: Viales para inyección de vidrio tubular incoloro, tipo II (Farm. Eur,.) sellado con tapón de goma para perfusión (libre de látex), disco de plástico y tapa de aluminio.~~

~~Viales de disolvente (para agua para inyecciones):~~
~~Viales para inyección de vidrio tubular con superficie interior tratada, vidrio tipo I (Farm. Eur,.), incoloro, sellado con tapón de goma para perfusión (libre de látex), disco de plástico y tapa de aluminio.~~

Presentaciones

~~Envase con 250 UI FVIII / 600 UI FvW que contiene:~~
~~1 frasco-ampolla (vial) con polvo liofilizado~~
~~1 frasco-ampolla (vial) con 5 mL de agua para inyectables~~
~~1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)~~
~~Set de administración (caja interna) con:~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~- equipo de venopunción~~
~~- toallitas con alcohol~~
~~- apósito adhesivo no estéril~~
~~- jeringa desechable~~

~~Envase con 500 UI FVIII / 1200 UI FvW que contiene:~~
~~1 frasco-ampolla (vial) con polvo liofilizado~~
~~1 frasco-ampolla (vial) con 10 mL de agua para inyectables~~
~~1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)~~
~~Set de administración (caja interna) con:~~
~~- equipo de venopunción~~
~~- toallitas con alcohol~~
~~- apósito adhesivo no estéril~~
~~- jeringa desechable~~
~~Envase con 1000 UI FVIII / 2400 UI FvW que contiene:~~
~~1 frasco-ampolla (vial) con polvo liofilizado~~
~~1 frasco-ampolla (vial) con 15 mL de agua para inyectables~~
~~1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)~~
~~Set de administración (caja interna) con:~~
~~- equipo de venopunción~~
~~- toallitas con alcohol~~
~~- apósito adhesivo no estéril~~
~~- jeringa desechable~~

~~Es posible que no todos los envases sean comercializados.~~
De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y demás manipulaciones

Instrucciones generales

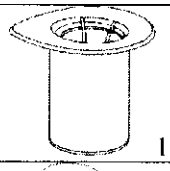
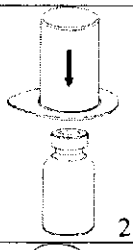
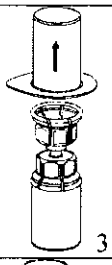
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Después de filtrar o extraer (ver a continuación) se debe comprobar visualmente el producto reconstituido para detectar materia particulada o la decoloración antes de administrarlo. Incluso si se siguen las instrucciones de uso de forma precisa durante el procedimiento de reconstitución, no es infrecuente que queden unos cuantos flóculos o partículas. El filtro incluido en el dispositivo del Mix2Vial elimina esas partículas en su totalidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

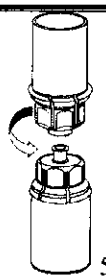
La filtración no afecta en los cálculos de la dosis. No use las soluciones que estén visiblemente turbias ni las soluciones que todavía contengan flóculos o partículas después de filtrar.

- Los procesos de reconstitución y extracción se deben realizar en condiciones asépticas.

Reconstitución:
Dejar que el disolvente alcance la temperatura ambiente. Asegúrese de haber quitado los tapones a presión de los viales de producto y disolvente, y de tratar los tapones con solución antiséptica y dejar que se sequen antes de abrir el paquete Mix2Vial.

 1	1. Abra el paquete Mix2Vial despegando la tapa. No retire el Mix2Vial del envase tipo blíster.
 2	2. Coloque el vial de disolvente sobre una superficie plana y limpia, y sujételo bien. Tome el Mix2Vial junto con el envase tipo blíster y empuje la espiga del extremo del adaptador azul hasta atravesar el tapón del vial de disolvente.
 3	3. Retire cuidadosamente el envase tipo blíster del Mix2Vial, sujetándolo por el borde y empujándolo verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solamente separa el envase tipo blíster y no el Mix2Vial.
4	4. Coloque el vial de producto sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial de disolvente con el Mix2Vial acoplado y empuje la espiga del extremo del adaptador transparente hasta atravesar el tapón del vial de producto. El disolvente fluirá automáticamente hasta el interior del vial del producto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

 5	5. Con una mano agarre el lateral del Mix2Vial y con la otra el lateral del disolvente y desenrosque cuidadosamente el conjunto en dos piezas para evitar la acumulación excesiva de espuma después de disolver el producto. Deseche el vial del disolvente con el adaptador Mix2Vial azul acoplado.
6	6. Agite suavemente el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agite.
7	7. Extraiga el aire en una jeringa estéril vacía. Mientras el vial del producto está en posición vertical, conecte la jeringa al conector Luer Lock del Mix2Vial. Inyecte aire en el vial del producto.

Extracción y aplicación

8	8. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, invierta el sistema y extraiga la solución hacia la jeringa retrayendo el émbolo lentamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

9	9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cilindro de esta (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desconecte el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa.

Para inyectar Haemate P, se recomienda usar jeringas desechables de plástico ya que las superficies de vidrio esmerilado de las jeringas, que son todas de vidrio, tienden a atascarse con las soluciones de este tipo.

Administre la solución lentamente por vía intravenosa (véase la sección 4.2), con cuidado para estar seguro de que no entre sangre en la jeringa llena de producto.

Cualquier producto sin usar o material de desecho se debe eliminar conforme a los requisitos nacionales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburgo
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

– específicos del país –

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

– específica del país –

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2018