

HAEMATE® P

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

I. Denominación distintiva

Haemate® P

II. Denominación genérica

Factor VIII de la coagulación sanguínea humana

Factor de von Willebrand

III. Forma Farmacéutica y formulación

Forma farmacéutica

Solución

Inyectable

Formulación:

La caja contiene:

Un frasco ampula con liofilizado, con una actividad de:

Factor VIII de la coagulación sanguínea humano	250 UI	500 UI	1000 UI
Factor de von Willebrand	600 UI	1200 UI	2400 UI
Proteínas totales	0.05 – 0.075 g	0.10 - 0.15 g	0.21 - 0.30 g
Excipiente	CS	CS	CS

Un frasco ampula con diluyente contiene:

Agua estéril para uso inyectable	5mL	10 mL	15mL
----------------------------------	------------	--------------	-------------

Excipientes

Albúmina humana, ácido amino acético, cloruro de sodio, citrato de sodio, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico (en pequeñas cantidades) para el ajuste de pH.

Un frasco ampula de Haemate® P 250 UI FVIII / 600 UI FVW contiene nominalmente:

250 UI de factor VIII (FVIII) de la coagulación sanguínea humana.

600 UI de factor de von Willebrand (FVW).

Después de reconstituir con 5 mL, la solución contiene 50 UI/mL de FVIII y 120 UI/mL de FVW.

Un frasco ampula de Haemate® P 500 UI FVIII /1200 UI FVW contiene nominalmente:

500 UI de factor VIII (FVIII) de la coagulación sanguínea humana.

1200 UI de factor de von Willebrand (FVW).

Después de reconstituir con 10 mL, la solución contiene 50 UI/mL de FVIII y 120 UI/mL de FVW.

Un frasco ampola de Haemate® P 1000 UI FVIII / 2400 UI FVW contiene nominalmente: 1000 UI de factor VIII (FVIII) de la coagulación sanguínea humana. 2400 UI de factor de von Willebrand (FVW).

Después de reconstituir con 15 mL, la solución contiene 66.6 UI/mL de FVIII y 160 IU/mL de FVW.

La potencia de FVIII (UI) se determina utilizando la valoración cromogénica de la Farmacopea Europea. La actividad específica de FVIII de Haemate® P es aproximadamente de 2 - 6 UI de FVIII/mg proteína.

La potencia de FVW (UI) se mide de acuerdo con la actividad del cofactor de ristocetina (FVW:RCo) en comparación con el Estándar Internacional para concentrado de factor de von Willebrand (OMS). La actividad específica de FVW de Haemate® P es aproximadamente de 5 - 17 UI de FVW:RCo/mg de proteína.

Haemate® P se produce a partir del plasma de donadores humanos.

IV. Indicaciones terapéuticas

HAEMATE® P, está indicado para:

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

Profilaxis y tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos, cuando el tratamiento con desmopresina sola (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Hemofilia A (deficiencia congénita en factor VIII)

Profilaxis y tratamiento del sangrado en pacientes con hemofilia A.

Este producto puede ser usado en el manejo de la deficiencia adquirida de factor VIII y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos contra el factor VIII.

V. Farmacocinética y farmacodinamia

Farmacocinética

Factor de von Willebrand

Se evaluó la farmacocinética de Haemate® P 250/500/1000 en 28 pacientes con EVW [tipo 1 n=10; tipo 2A n= 10, tipo 2M n= 1; tipo 3 n= 7] sin evidencia de sangrado activo. La mediana de la vida media terminal de FVW:RCo (modelo de dos compartimientos) fue de 9.9 horas (rango: 2.8 a 51.1 horas). La mediana de la vida media inicial fue de 1.47 horas (rango 0.28 a 13.86 horas).. La mediana de la recuperación in vivo para la actividad de FVW: RCo fue de 1.9 (UI/dl)/(UI/kg) [rango: 0.6 a 4.5 (UI/dl)/(UI/kg)]. La mediana del ABC fue de 1664 UI/dl*h rango: 142 a 3846 UI/dl*h), la mediana del TMR fue de 13.7 horas [rango: 3.0 a 44.6 horas] y la mediana de depuración fue de 4.81 mL (rango: 2.08 a 53.0 mL/kg/h).

Los niveles plasmáticos pico del FVW se obtienen usualmente alrededor de 50 min después de la inyección. El nivel pico de FVIII se presenta entre 1 y 1.5 horas después de la inyección.

Factor VIII

Después de la inyección intravenosa, hay un incremento rápido de la actividad plasmática del factor VIII (FVIII:C) seguida por un rápido decremento en la actividad con una subsecuente velocidad menor de disminución de la actividad. Los estudios en pacientes con hemofilia A han demostrado una mediana de vida media de 12.6 horas (rango: 5.0 a 27.7 horas).

Se obtuvo una mediana global de recuperación in vivo para FVIII de 1.73 UI/dl por UI/kg (rango: 0.5 - 4.13). En un estudio la mediana del tiempo de persistencia (MTR) fue de 19.0 horas (rango: 14.8 – 40.0 horas), la mediana del área bajo la curva (ABC) fue de 36.1 (%*horas)/(UI/kg) (rango: 14.8 – 72.4 (%*horas)/(UI/kg)), y la mediana de depuración fue de 2.8 mL/h/kg (rango 1.4 - 6.7 mL/h/kg).

Población pediátrica

No existen disponibles datos farmacocinéticos en pacientes menores de 12 años.

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágico: Factores de la coagulación sanguínea, factor de von Willebrand en combinación con factor de coagulación VIII.

Código ATC: BO2BD06

Factor de von Willebrand

Haemate® P 250/500/1000 se comporta de la misma forma que el FVW endógeno.

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

La administración de FVW permite la corrección de anomalías hemostáticas que presentan los pacientes que sufren de deficiencia de FVW (EVW) en dos niveles:

- EL FVW reestablece la adhesión plaquetaria del subendotelio vascular en el sitio con daño vascular (ya que se une al subendotelio vascular y a la membrana de la plaqueta), proporcionando hemostasia primaria que se demuestra por la disminución del tiempo de sangrado. Este efecto ocurre inmediatamente y se sabe que depende en alto grado del gran contenido de multímeros de FVW de alto peso molecular.
- El FVW produce un retraso en la corrección de la deficiencia asociada a FVIII. Administrado por vía intravenosa, el FVW se une al FVIII endógeno (que el paciente produce normalmente) y por la estabilización de este factor, se evita su rápida degradación. Por esto, la administración de FVW puro (FVW producido con un nivel bajo de FVIII) restaura a la normalidad el nivel de FVIII:C como un efecto secundario después de la primera infusión con un retraso ligero.

La administración de preparaciones de FVIII:C que contengan FVW restaura a la normalidad el nivel de FVIII:C inmediatamente después de la primera infusión.

Factor VIII

Haemate® P 250/500/1000 se comporta de la misma manera que el FVIII endógeno.

El complejo de factor III/factor de von Willebrand consiste de dos moléculas (los factores VIII y de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se infunden a un paciente con hemofilia, el factor VIII se une al factor de von Willebrand en la circulación del paciente.

El factor VIII activado actúa como un cofactor para que el factor IX activado acelere la conversión de factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina entonces convierte al fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo. La hemofilia A es una enfermedad hereditaria de la coagulación de la sangre ligada al sexo debida a la disminución de los niveles de factor VIII, lo que produce sangrados profusos en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de manera espontánea o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Con la terapia de reemplazo, se incrementa el nivel plasmático de factor VIII lo que permite la corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de la tendencia al sangrado

VI. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco ó a cualquiera de los excipientes.

VII. Precauciones generales

Este producto contiene 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)

Haemate® P 1000 UI FVIII/ 2400 UI FVW – aproximadamente 150 mmol/L (3.5 mg/mL)

Hipersensibilidad

Son posibles las reacciones de hipersensibilidad tipo alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se deberá advertir a los pacientes de discontinuar el uso del producto de inmediato y ponerse en contacto con su médico. Los pacientes deben ser informados de los siguientes signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de choque se deberán observar los estándares médicos actuales para el tratamiento de este.

Haemate® P contiene hasta 70 mg de sodio por 1000 UI. Esto debe considerarse en los pacientes con dieta controlada en sodio.

Enfermedad de von Willebrand

Existe el riesgo de aparición de eventos trombóticos, incluyendo embolismo pulmonar, particularmente en los pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos (por ejemplo en el periodo perioperatorio sin realización de tromboprolifaxis, sin movilización temprana, obesidad, sobredosis, cáncer). Por tal motivo, se debe monitorear a los pacientes en riesgo para detectar signos tempranos de trombosis. Se debe establecer la profilaxis contra la tromboembolia venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Cuando se utiliza un producto con FVW, el médico tratante debe tener en cuenta que el tratamiento continuo puede causar una elevación excesiva de FVIII:C. En los pacientes que reciban productos de FVIII y FVW, deben monitorearse los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles plasmáticos de FVIII:C sostenidos excesivos que pueden incrementar el riesgo de eventos trombóticos y se deberán considerar medidas antitrombóticas.

Los pacientes con FVW especialmente los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizadores (inhibidores) al FVW. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad de FVW:RCo, o si no se controla el sangrado con la dosis apropiada, se deberá realizar un estudio apropiado para determinar si está presente un inhibidor del FVW. En los pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Hemofilia A

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida del manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son usualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, lo que se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando un ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII anti-hemofílico, este riesgo es mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente los inhibidores pueden desarrollarse después de los primeros 100 días de exposición.

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

En general, se deben monitorear cuidadosamente a todos los pacientes tratados con factor de coagulación VIII humano para detectar el desarrollo de inhibidores mediante las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad de factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar la prueba de presencia de inhibidores de FVIII. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia de factor VIII podría no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe dirigirse por médicos con experiencia en la atención de pacientes con hemofilia A y aquellos con inhibidores del factor VIII. Véase también la sección IX. Reacciones secundarias y adversas.

Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones producidas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis individual y de las mezclas de plasma de los donadores para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Los procedimientos realizados se consideran efectivos para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los no encapsulados como el virus de la hepatitis A (VHA).

Los procedimientos realizados pueden ser de valor limitado contra los virus no encapsulados como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y para los individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis incrementada (p. ej. anemia hemolítica).

Debe considerarse la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben de forma normal o repetidamente productos derivados del plasma humano o productos que contengan FVIII/FVW.

Se recomienda ampliamente que cada vez que se administre Haemate® P a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, para mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto.

VIII. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

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

Enfermedad de von Willebrand

La situación es diferente en el caso de 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 la menstruación, el embarazo, trabajo de parto, el dar a luz y las complicaciones ginecológicas. Basándose en la experiencia post-comercialización puede recomendarse la sustitución de FVW en el tratamiento y prevención de sangrados agudos. No hay estudios clínicos disponibles sobre la terapia de sustitución con FVW en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Haemofilia A

Basándose en la ocurrencia rara de hemofilia A en mujeres, no hay información disponible referente al uso de factor VIII durante el embarazo y período de lactancia.

Por lo que los factores de VW y VIII deberán usarse durante el embarazo y la lactancia solo si están claramente justificados.

IX. Reacciones secundarias y adversas

Las siguientes reacciones adversas están basadas en la experiencia postmarketing del producto.

Resumen del perfil de seguridad

Durante el tratamiento con Haemate® P en adultos y adolescentes pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas:

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas, eventos tromboembólicos y fiebre. Además los pacientes pueden desarrollar inhibidores para FVIII y FVW.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está organizada según la clasificación de sistemas de órganos MedDRA.

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia post-comercialización del producto: muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), No común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$), Muy raro ($< 1/10,000$), Desconocida (la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles)

MedDRA SOC	Reaccion adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Hipervolemia Hemólisis Inhibición del FVW Inhibición del FVIII	Desconocida Desconocida Muy rara Muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fiebre	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Trastornos vasculares	Trombosis Eventos tromboembólicos	Muy rara Muy rara

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Cuando se requieren dosis muy altas o frecuentes, cuando hay inhibidores presentes o cuando se requiere el cuidado pre y pos-quirúrgico, se deberá monitorear a todos los pacientes para encontrar signos de hipervolemia. Además, los pacientes con grupos sanguíneos A, B y AB deberán ser monitoreados en busca de signos de hemólisis intravascular y/o disminución de los valores de hematocrito.

- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

En muy raras ocasiones, se ha observado fiebre.

- Trastornos del sistema inmune

Muy raramente se han observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor o comezón en el sitio de la infusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náusea, inquietud, taquicardia, opresión del pecho, hormigueo, vómito, sibilancias) y en algunos casos puede progresar a anafilaxia severa (incluyendo choque).

Enfermedad de von Willebrand

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Los pacientes con EVW, especialmente del tipo 3, muy raramente desarrollan anticuerpos neutralizadores (inhibidores) al FVW. Si se presentan esos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Esos anticuerpos se precipitan y puede ocurrir al mismo tiempo con reacciones anafilácticas. Por lo que los pacientes que experimenten reacciones anafilácticas deberán ser evaluados para descartar la presencia de inhibidores.

En todos esos casos, se recomienda que se contacte un centro especializado en hemofilia.

- Trastornos vasculares

Muy rara vez existe el riesgo de eventos tromboticos/tromboembólicos (incluyendo embolismo pulmonar).

En los pacientes que reciben productos con FVW, de forma regular o sostenida, se pueden incrementar los niveles plasmáticos de FVIII:C incrementando el riesgo de eventos trombóticos. (ver también la sección VII. Precauciones generales)

Hemofilia A

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Los pacientes con hemofilia A muy rara vez desarrollan anticuerpos neutralizadores (inhibidores) al FVIII. Si se presentan esos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. En esos casos, se recomienda que se contacte un centro especializado en hemofilia. Por seguridad con respecto a agentes transmisibles, véase la sección VII. Precauciones Generales.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean igual que en los adultos.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir u operar maquinaria.

X. Interacciones medicamentosas y de otro género

Ninguna conocida

Incompatibilidades

Este producto no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes y disolventes, con excepción del diluyente incluido en el producto.

XI. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

No se conocen hasta la fecha.

XII. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Datos de seguridad preclínica

Haemate® P contiene factores VIII y von Willebrand como ingredientes activos derivados del plasma humano y que actúan como constituyentes endógenos del plasma. Las aplicaciones de una sola dosis de Haemate® p a varias especies animales no revelaron efectos tóxicos. Los estudios preclínicos con aplicaciones repetidas de dosis (toxicidad crónica, carcinogenicidad y mutagenicidad) no pueden realizarse de manera razonable en modelos animales convencionales debido al desarrollo de anticuerpos después de la aplicación de proteínas humanas heterólogas.

XIII. Dosis y vía de administración

El tratamiento de la Enfermedad de VW y la Hemofilia A debe ser supervisado por un médico experimentado en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Dosis

Enfermedad de von Willebrand:

Es importante calcular la dosis usando el número de UI de FVW:RCo especificado.

Generalmente, 1 UI/kg de FVW:RCo eleva el nivel circulante de FVW:RCo en 0.02 UI/mL (2%).

Deben alcanzarse los niveles de FVW:RCO > 0.6 UI/mL (60%) y de FVIII:C > 0.4 UI/mL (40%).

Usualmente se recomiendan 40 - 80 UI/kg de factor de von Willebrand (FVW:RCo) y de 20 - 40 UI FVIII:C/kg de peso corporal para lograr la hemostasia.

Puede requerirse una dosis inicial de 80 UI/kg de factor de von Willebrand, especialmente en los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3 para los que el mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis mayores que en otros tipos de esta enfermedad.

Prevención de hemorragia en casos de cirugía o trauma severo:

Para la prevención del sangrado excesivo durante o después de la cirugía, la inyección debe administrarse 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Deberá re-administrarse una dosis apropiada cada 12 - 24 horas. La dosis y duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, el tipo y severidad del sangrado y los niveles de FVW:RCo y de FVIII:C.

Cuando se usa un producto que contiene factor de von Willebrand y factor FVIII, el médico tratante deberá estar pendiente de que el tratamiento continuado puede causar una elevación excesiva de FVIII:C. Después de 24 - 48 h de tratamiento, para evitar una elevación descontrolada de FVIII:C, se deberá considerar la reducción de la dosis y/o la prolongación del intervalo de dosis.

Población pediátrica

La dosificación en niños se basa en el peso corporal, por lo que generalmente se basa en la misma guía que para los adultos. La frecuencia de administración siempre deberá orientarse a la efectividad clínica de cada caso individual.

Hemofilia A

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad en la deficiencia del factor VIII, sobre la localización y extensión del sangrado y sobre la condición clínica del paciente.

Es importante calcular la dosis usando el número de UI de FVIII:C especificado.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en unidades internacionales (UI) que se relacionan con el estándar actual de la OMS para los productos con factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa ya sea como porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en UI (relativas al Estándar Internacional para factor VIII en plasma).

Una UI de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un mL de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal eleva la actividad del factor VIII plasmático en aproximadamente 2%(2 UI/dL) de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x elevación deseada del factor VIII [% o UI/dl] x 0.5.

La cantidad a ser administrada y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la efectividad clínica del caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel plasmático dado (en % del valor normal o UI/dl) dentro del periodo correspondiente. Puede usarse la siguiente tabla para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia/ tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de factor VIII (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hematosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20-40	Repetir cada 12-24 horas. Por lo menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado (indicado por el dolor) se haya resuelto o se haya logrado la curación
Hematosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12-24 horas por 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
Hemorragias que pongan en riesgo la vida	60-100	Repetir la infusión cada 8 -24 horas hasta que se haya resuelto el riesgo
Cirugía		
Menor, incluyendo extracción dental	30-60	Cada 24 horas, por lo menos 1 día hasta que se logre la curación
Mayor	80-100 (Pre y pos-operatoria)	Repetir la infusión cada 8 -24 horas hasta la curación adecuada de la herida, entonces trátase por lo menos por otros 7 días mínimo para mantener la actividad del factor VIII de 30-60 (UI/dl)

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa, 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 jóvenes, pueden ser necesarios periodos de dosificación más cortos o dosis mayores.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para calcular la dosis a ser administrada y la frecuencia de infusiones repetidas. En el caso particular de intervenciones quirúrgicas mayores es indispensable un monitoreo preciso de la terapia de sustitución a través del análisis de coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Cada paciente puede variar en su respuesta al factor VIII, logrando diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Los pacientes deben monitorearse por el desarrollo de inhibidores al factor VIII. Vea también la sección VII. Precauciones Generales.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de Haemate® P en los pacientes no tratados previamente

Población pediátrica

No hay datos disponibles de estudios clínicos referentes a la dosis de Haemate® P en niños

Método de administración

Para uso intravenoso.

Instrucciones generales

- La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. Después del filtrado/retiro (ver a continuación), antes de administrar el producto reconstituido deberá inspeccionarse visualmente por la presencia de material particulado y decoloración. Aún si las instrucciones de uso para el procedimiento de reconstitución fueron seguidas de manera precisa, no es raro que queden algunos residuos o partículas. El filtro incluido en el dispositivo Mix2Vial remueve completamente esas partículas. La filtración no influye sobre los cálculos de la dosis. No usar soluciones visiblemente turbias o soluciones que contengan residuos o partículas después de la filtración.
- La reconstitución y el retiro deben realizarse bajo condiciones asépticas.

Reconstitución

Llevar el disolvente a temperatura ambiente. Asegurar que se han quitado las tapas del frasco ampulla de producto y disolvente y que los tapones se han limpiado con solución aséptica y dejarlos secar antes de abrir el empaque Mix2Vial.

Haemate® P

Factor de von Willebrand / Factor VIII

 <p>1</p>	<p>1. Abrir el empaque del dispositivo Mix2Vial despegando la tapa. ¡No saque el dispositivo Mix2Vial del blíster!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Colocar el frasco ampula del diluyente en una superficie lisa y mantener apretado el frasco ampula. tomar el Mix2Vial junto con el empaque del blíster y empujar la espiga del extremo azul hacia abajo haciéndola atravesar el tapón del disolvente.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Remover con cuidado el empaque del Mix2Vial, sujetando el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegurese que solo se retire el empaque y no el juego Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Coloque el frasco ampula de producto firmemente sobre la superficie, invertir el frasco ampula de diluyente junto con el dispositivo Mix2Vial acoplado y apretar el adaptador transparente hacia abajo en la tapa del frasco ampula del producto. El diluyente se transferirá automáticamente al frasco ampula de producto</p>
 <p>5</p>	<p>5. Sujetar con una mano el lado de producto del equipo Mix2Vial y con la otra mano sujetar el lado del diluyente. Cuidadosamente desenroscar el equipo para formar dos piezas, evitando la formación excesiva de espuma al disolver el producto. Desechar el frasco ampula del disolvente con el adaptador Mix2Vial azul acoplado</p>
 <p>6</p>	<p>6. Girar suavemente el frasco ampula del producto con el adaptador transparente acoplado, hasta que la sustancia se disuelva por completo. No agitar</p>
 <p>7</p>	<p>7. Llenar con aire una jeringa y estévil. Mantener el frasco ampula con la solución en posición vertical y conectar la jeringa al adaptador Luer Lock del Mix2Vial. Inyectar el aire al frasco ampula del producto.</p>

Retiro y aplicación

 <p>8</p>	<p>8. Mantener presionado el émbolo de la jeringa, invertir el sistema boca abajo y extraer la solución hacia la jeringa, tirando del émbolo suavemente hacia atrás.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Una vez que la solución haya sido transferido a la jeringa, sujetar firmemente el cuerpo de ésta (manteniendo el émbolo abajo) y desconectar el adaptador transparente del dispositivo Mix2Vial respecto a la jeringa.</p>

Se recomienda el uso de jeringas desechables de plástico para la inyección de Haemate® P, ya que todas las superficies de vidrio de las jeringas de este material tienden a pegarse con las soluciones de este tipo.

Administrar la solución por vía intravenosa, lentamente, teniendo cuidado de garantizar que no ingrese sangre a la jeringa llena con producto.

La preparación reconstituida deberá mantenerse a temperatura ambiente o corporal antes de administrarse. Inyectar por vía intravenosa lentamente a una velocidad confortable para el paciente. Una vez transferido a la jeringa, debe usarse inmediatamente, teniendo cuidado de asegurarse de que no entre sangre a la jeringa llena con producto.

En el caso de que se deban administrar cantidades mayores de factor, esto debe hacerse por infusión. Para este propósito, transferir el producto reconstituido a un sistema de infusión aprobado.

La velocidad de inyección o infusión no deberá exceder de los 4 mL por minuto. Observar al paciente por cualquier reacción inmediata. Si se presenta alguna reacción que pueda relacionarse con la administración de Haemate® P, deberá disminuirse la velocidad de infusión o se deberá interrumpir la aplicación, lo que requiera la condición clínica del paciente (ver también la sección VII. Precauciones generales).

XIV. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental

No se han reportado síntomas de sobredosificación con FWW y FVIII. Sin embargo, no puede excluirse el riesgo de trombosis en los casos de una dosis extremadamente alta, especialmente cuando se administran productos que contienen FWW y FVIII estando este último presente en una concentración elevada.

XV. Presentaciones

Haemate® P 250 UI

Caja con:

- 1 frasco ampula (sellado herméticamente bajo vacío) con liofilizado.
- 1 frasco ampula con 5 mL de agua estéril para uso inyectable
- 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

Haemate® P 500 UI

Caja con:

- 1 frasco ampula (sellado herméticamente bajo vacío) con liofilizado.
- 1 frasco ampula con 10 mL de agua estéril para uso inyectable
- 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

Haemate® P 1000 UI

Caja con:

- 1 frasco ampula (sellado herméticamente bajo vacío) con liofilizado
- 1 frasco ampula con 15 mL de agua estéril para uso inyectable
- 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

XVI. Recomendaciones sobre el almacenamiento

Haemate® P debe almacenarse a no más de 25°C. No congelar. Mantener el producto en su caja de cartón. Protéjase de la luz.

XVII. Leyendas de protección

Literatura exclusiva para médicos.

Haemate® P no debe utilizarse después de la fecha de caducidad expresada en el empaque. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado.

Emplear técnica aséptica para la reconstitución del producto.

Hecha la mezcla adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

La transmisión de agentes infecciosos no es totalmente descartada cuando son administrados productos preparados a partir de la sangre ó plasma humano.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y al correo farmacovigilanciamx@cslbehring.com

Países de procedencia del plasma: Alemania, Dinamarca, Austria, Estados Unidos de América y Polonia. ® Marca Registrada

XVIII. Nombre y domicilio del laboratorio

Hecho en Alemania por: CSL Behring GmbH

Emil-von- Behring - Straße 76, 35041 Marburg, Alemania

Logotipo CSL Behring

XIX. Número de registro del medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 110M2009SSA IV

No. de Aviso 213300202C2296

No. de Veeva MEX-HMT-0009

Haemate_CCDSV11_2018Aug30_Clean_Final_GRC

Rev.: 30-Aug-2018