FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Haemate P 1200 UI FVW/500 UI FVIII, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Haemate P 2400 UI FVW/1000 UI FVIII, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial de Haemate P 1200 UI FVW/500 UI FVIII contiene nominalmente:
1200 UI de factor de von Willebrand (FVW).
500 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).
Tras la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 120 UI/ml de FVW y 50 UI/ml de FVIII.

Cada vial de Haemate P 2400 UI FVW/1000 UI FVIII contiene nominalmente:
2400 UI de factor de von Willebrand (FVW).
1000 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).
Tras la reconstitución con 15 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 160 UI/ml de FVW y 66,6 UI/ml de FVIII.

La potencia del FVW (IU) se mide mediante un ensayo de unión a la glicoproteína IbM (VWF:GPIbM) y se expresa en UI de la actividad del cofactor de ristocetina del FVW (FVW:RCo). La actividad específica de FVW de Haemate P es aproximadamente 5 - 17 UI de FVW:RCo/mg de proteína.

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

Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Excipiente con efecto conocido:
Haemate P 1200 UI FVW/500 UI FVIII contiene aproximadamente 113 mmol/l (2,6 mg/ml) de sodio.
Haemate P 2400 UI FVW/1000 UI FVIII contiene aproximadamente 150 mmol/l (3,5 mg/ml) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Excipiente(s) con efecto conocido

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión.
La apariencia del liofilizado es un polvo blanco o amarillo pálido o sólido friable, mientras que el disolvente para solución inyectable o para perfusión incoloro y transparente.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de von Willebrand (EVW)
Profilaxis y tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos en pacientes con EVW, cuando el tratamiento sólo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A
Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII).
Este producto puede ser útil en el manejo de la deficiencia adquirida de factor VIII.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y de la hemofilia A debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

Posología

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

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

Por lo general, la administración de 1 UI de FVW:RCo/Kg de peso corporal incrementa los niveles circulantes de FVW:RCo en 0,02 UI/ml, lo que representa un aumento del 2%. Deben alcanzarse niveles superiores a 0,6 UI de FVW:RCo/ml (60%) y niveles superiores a 0,4 UI de FVIII:C/ml (40%).

Las dosis recomendadas para conseguir la hemostasia son 40 - 80 UI de FVW:RCo/kg de peso y 20 - 40 UI de FVIII:C/kg de peso.

En ciertos casos puede requerirse una dosis inicial de 80 UI de factor de von Willebrand, especialmente en aquellos pacientes con una enfermedad de von Willebrand tipo 3, en los que la terapia de mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis superiores a las que demandan los otros tipos de enfermedad de von Willebrand.

Prevención de hemorragias en casos de cirugía o lesiones graves: para prevenir sangrados profusos durante o después de cirugía, la administración del producto debe iniciarse de 1 a 2 horas antes de comenzar la cirugía.

Una dosis adecuada debe repetirse a intervalos de 12 a 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y gravedad del sangrado y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Cuando se administran productos que contienen factor VIII y factor de von Willebrand, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede ocasionar un incremento excesivo del FVIII:C. Después de un tratamiento de 24 - 48 horas, y a fin de evitar un incremento indeseable del FVIII:C, deberá considerarse una reducción de las dosis y/o un aumento de los intervalos entre administraciones, o el uso de productos de factor de von Willebrand que contengan bajos niveles de Factor VIII.

Población pediátrica
La posología en pediatría se basa en el peso corporal y por lo tanto sigue, generalmente, las mismas directrices que se usan para los adultos. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso particular.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 Ph. Eur. Esto es importante particularmente cuando se cambian el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen del grado de la deficiencia de factor VIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

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

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma).

La actividad de una unidad internacional de factor VIII es equivalente a la cantidad del factor VIII contenido en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda
El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática de factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal (2 UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de FVIII (% o UI/dl) x 0,5

La dosis y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia / tipo de cirugía	**Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)**	**Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)**
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad bucal	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que la hemorragia se haya resuelto, en función del

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Grado de hemorragia / tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)
		dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas, durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Menor incluyendo la extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Mayor	80 - 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego terapia durante un mínimo de 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30% - 60% (UI/dl).

Profilaxis
Para la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias, 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 o 3 días. En ciertos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos entre administraciones o utilizar dosis más elevadas.

Población pediátrica
No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. La solución reconstituida debe atemperarse a temperatura ambiente o corporal antes de su administración.

Administrar por vía intravenosa lenta a una velocidad confortable para el paciente. Una vez transferido el producto a la jeringa, debe utilizarse inmediatamente.

La perfusión se usa en los casos que tengan que administrarse grandes cantidades del producto. En estos casos transferir la solución reconstituida a un sistema de perfusión autorizado.

La velocidad de inyección o perfusión no debe ser superior a los 4 ml/minuto. Los pacientes deben mantenerse bajo observación por si se presenta alguna reacción inmediata. Si, se presentara alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de Haemate P, debe disminuirse la velocidad de perfusión o interrumpirse la administración del producto, si así lo requiriera la condición clínica del paciente (ver también la sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar de manera clara el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad
Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con Haemate P. Se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con un médico si aparecen síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes deben ser informados sobre la aparición de síntomas precoces de reacciones de hipersensibilidad incluyendo, habones, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se seguirán las pautas médicas estándar para el tratamiento del shock.

Enfermedad de von Willebrand

Existe el riesgo de aparición de eventos trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos, clínicos o de laboratorio. Por lo tanto, estos pacientes de riesgo deben ser controlados para detectar la aparición de signos precoces de trombosis. De acuerdo con las actuales recomendaciones, debe instaurarse una profilaxis para prevenir tromboembolismos venosos.

Cuando se usan preparados de factor de von Willebrand que contienen factor VIII, el médico responsable del tratamiento deberá tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del factor VIII:C. En los pacientes a los que se les administran medicamentos que contienen el factor de von Willebrand y el factor VIII, se deberán controlar los niveles plasmáticos de factor VIII:C, para evitar que se produzca un aumento excesivo de los niveles plasmáticos de factor VIII:C, lo que incrementa el riesgo de eventos trombóticos.

Pacientes con la enfermedad de von Willebrand, y especialmente los pacientes con el tipo 3 de esta enfermedad, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Cuando no se alcancen los niveles plasmáticos esperados de actividad de FVW:RCo, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deberá realizarse una prueba apropiada para determinar la presencia de inhibidores del factor de von Willebrand. En pacientes con títulos altos de inhibidores, la terapia puede ser no efectiva, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Hemofilia A

Inhibidores
La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida aunque el riesgo es poco frecuente.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

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 viral
Las medidas estándar para evitar infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, cribaje de las donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de procedimientos efectivos en el proceso de fabricación para la inactivación/eliminación viral. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para 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 el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA).

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19.

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

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban regularmente o repetidamente medicamentos con factor VIII/von Willebrand derivados de plasma humano.

Contenido en sodio
Haemate P 1200 UI VWF/500 UI FVIII contiene 26 mg de sodio por vial, equivalente a 1,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.
Haemate P 2400 UI VWF/1000 UI FVIII contiene 52,5 mg de sodio por vial, equivalente a 2,6% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones del FVW y FVIII con otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con Haemate P.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Enfermedad de von Willebrand
La situación es diferente en el caso de la enfermedad de von Willebrand debido a su carácter de herencia autosómica. Basándose en la experiencia poscomercialización, puede recomendarse la terapia de substitución con el factor de von Willebrand en el tratamiento y prevención de hemorragias graves. No se dispone de ensayos clínicos sobre la terapia de substitución en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Hemofilia A
Ya que la hemofilia A es poco frecuente en mujeres, no se dispone de experiencia clínica sobre el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

Por lo tanto, el factor VIII y factor von Willebrand sólo deben ser usados en el embarazo y la lactancia en el caso de que su uso esté claramente justificado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Haemate P sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se basan en la experiencia acumulada tras la comercialización.

Resumen del perfil de seguridad

Durante el tratamiento con Haemate P en adultos y adolescentes pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas:
Reacciones de hipersensibilidad y alérgicas, acontecimiento tromboembólico y pirexia. Además, los pacientes pueden desarrollar inhibidores del FVW y FVIII.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado según el siguiente convenio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); desconocida (la frecuencia no se puede asignar por los datos disponibles).

SCO MedDRA	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipervolemia Hemólisis Inhibición del FVW Inhibición del FVIII	Desconocida Desconocida Muy rara Poco frecuentes (PTP)* Muy frecuentes (PUP)*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Trastornos vasculares	Trombosis Acontecimientos 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Cuando se necesitan dosis muy grandes o de una frecuencia de administración elevada, cuando hay presencia de inhibidores o cuando hay implicados cuidados pre o posquirúrgicos, todos los pacientes deben ser supervisados acerca de la aparición de síntomas de hipervolemia. Además, en aquellos pacientes con grupos sanguíneos A, B y AB debe controlarse si hay síntomas de hemólisis intravascular y/o disminución de los valores de hematocrito.

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

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

- *Trastornos del sistema inmunológico*

Se ha observado muy raramente hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el punto de perfusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habones, hipotensión, letargia, nauseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, respiración dificultosa), que en algunos casos puede progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock anafiláctico).

Enfermedad de von Willebrand

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Los pacientes con EVW, especialmente los que padecen la enfermedad tipo 3, muy raramente pueden desarrollar anticuerpos neutralizadores (inhibidores) del FVW. Si se desarrollan estos inhibidores, el trastorno se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Estos anticuerpos pueden aparecer al mismo tiempo que las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, debe evaluarse la presencia de un inhibidor en los pacientes que experimentan reacción anafiláctica.

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

- Trastornos vasculares

Existe riesgo de aparición de episodios trombóticos, en particular en pacientes con factores de riesgo conocidos clínicos o de laboratorio.

En pacientes que reciben productos con FVW, unos niveles plasmáticos excesivos de FVIII:C pueden aumentar el riesgo de efectos trombóticos (consulte también sección 4.4).

Hemofilia A

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Haemate P, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores), ver sección 5.1. Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.
Para información sobre la seguridad viral ver sección 4.4.

Población pediátrica
En niños, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas sea la misma que en adultos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Hasta ahora no se conocen síntomas de sobredosificación por factor de von Willebrand y factor VIII. Sin embargo, no puede excluirse el riesgo de trombosis en el caso de una sobredosificación elevada, especialmente cuando se administran productos que contienen factor de von Willebrand y factor VIII, estando éste último presente en una elevada concentración.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factores de la coagulación de la sangre: factor de von Willebrand y factor VIII de la coagulación, en combinación. Código ATC: B02BD06.

Factor de von Willebrand

Haemate P se comporta de la misma manera que el factor de von Willebrand endógeno.

La administración del FVW permite corregir los trastornos de la hemostasia que presenta el paciente que sufre la deficiencia de este factor. Esta corrección se efectúa a 2 niveles:

- El FVW restaura la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular en el lugar que ha sufrido el daño vascular (ya que se une al subendotelio vascular y a la membrana de las plaquetas), y recupera la hemostasia primaria, tal como lo demuestra la disminución del tiempo de sangría. Este efecto se manifiesta de inmediato y se sabe que depende de una manera muy importante del nivel de polimerización de la proteína.

- El FVW provoca una corrección tardía del déficit asociado de factor VIII. El factor de von Willebrand administrado por vía intravenosa se une al factor FVIII endógeno (que es producido, normalmente por el paciente), estabilizando este factor y evitando así su rápida degradación. Por esto, la administración de productos que solo contienen el FVW (productos con FVW, con bajos niveles de FVIII) tienen como efecto secundario el restablecimiento de los niveles factor VIII:C a valores normales, después de la primera perfusión.

La administración de productos de FVIII:C que contienen FVW restauran los niveles normales de factor VIII:C de manera inmediata, después de la primera infusión.

Factor VIII

Haemate P se comporta de la misma manera que el factor VIII endógeno.

El complejo factor von Willebrand/factor VIII está compuesto por dos moléculas (FVW y FVIII) con funciones fisiológicas diferentes.

Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand en la circulación del paciente.

El factor VIII activado, actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión de factor X en factor X activado. Éste convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte a su vez el fibrinógeno

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

en fibrina, con lo que puede formarse el coágulo sanguíneo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a una disminución de los niveles de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. La terapia de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una restauración temporal de la deficiencia de este factor y una corrección de la tendencia al sangrado.

Cabe destacar que la tasa de hemorragia anualizada (ABR, por sus siglas en inglés) no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes estudios clínicos.

Además de la función como proteína protectora del FVIII, el factor von Willebrand interviene en la adhesión plaquetaria en los lugares donde hay daño vascular y juega un papel en la agregación plaquetaria.

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. La mediana de la vida media terminal de FVW:CoR (modelo de dos compartimentos) 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* de la actividad de FVW:CoR fue de 1,9 (UI/dl)/(UI/kg) [rango: 0,6 a 4,5 (UI/dl)/(UI/kg)]. La mediana del ABC (área bajo la curva) fue 1.664 UI/dl*h (rango de 142 a 3.846 UI/dl*h). La mediana del TRM (tiempo de retención medio) fue de 13,7 horas (rango 3,0 a 44,6 horas) y la mediana del aclaramiento fue 4,81 ml/kg/h (rango de 2,08 a 53,0 ml/kg/h).

Los niveles plasmáticos pico de FVW generalmente se producen unos 50 minutos después de la inyección. El nivel pico de FVIII se produce entre 1 y 1,5 h después de la inyección.

Factor VIII

Después de la administración intravenosa se produce un rápido incremento de la actividad plasmática del factor VIII (FVIII:C), seguida de un rápido descenso de la actividad y de otra fase con una disminución más lenta de la actividad. Los ensayos en pacientes con hemofilia A han demostrado una mediana de semivida biológica media de 12,6 horas (rango: 5,0 a 27,7 horas). La mediana global de la recuperación *in vivo* para la actividad del factor VIII fue de 1,73 UI/dl por UI/kg (rango: 0,5 a 4,13). En un estudio, la mediana del tiempo medio de residencia (TMR) fue de 19,0 horas (rango: 14,8 a 40,0 horas). La mediana del área bajo la curva (ABC) fue de 36,1 (%*h)/(UI/kg) (rango: 14,8 a 72,4 (%*h)/(UI/kg).
La mediana del aclaramiento fue de 2,8 ml/kg/h (rango: 1,4 a 6,7 ml/kg/h).

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Haemate P contiene factor VIII y factor de von Willebrand como principios activos, derivados del plasma humano que actúan como los correspondientes factores plasmáticos endógenos.

La administración de dosis únicas de Haemate P a varias especies de animales no reveló efectos tóxicos.

Los ensayos preclínicos con dosis repetidas de Haemate P (toxicidad crónica, cancerogénesis y mutagénesis) no pueden realizarse, de manera adecuada, en los modelos animales convencionales debido al desarrollo de anticuerpos como consecuencia de la administración de proteínas humanas heterólogas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Albúmina humana
Glicina
Cloruro sódico
Citrato sódico

Ácido clorhídrico o hidróxido sódico (en pequeñas cantidades para ajustar el pH).

Disolvente que se suministra: 10 y 15 ml de agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Solo debe utilizarse el equipo de inyección/perfusión que se proporciona ya que puede fracasar el tratamiento como consecuencia de la adsorción de factor VIII/factor von Willebrand en la superficie interna de algunos equipos de inyección/perfusión.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Después de la reconstitución, la estabilidad físico-química ha sido demostrada para un tiempo de 3 horas a temperatura ambiente (máximo 25 ºC).

Desde un punto de vista microbiológico, Haemate P no contiene conservantes por lo que la solución reconstituida debe usarse inmediatamente. Si ello no es posible, no almacenar más de 3 horas a temperatura ambiente.

Una vez transferido a la jeringa, debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase primario:

-*Viales con el polvo:*
Vial para inyección de vidrio moldeado incoloro Tipo II según Farmacopea Europea, cerrado al vacío, provisto de tapón de goma (libres de látex), disco de plástico y cápsula de cierre de aluminio.

-*Viales con el disolvente (agua para preparaciones inyectables)*
Vial para inyección de vidrio tubular incoloro Tipo I según Farmacopea Europea, con superficie interna tratada, cerrado al vacío, provisto de tapón de goma (libres de látex), disco de plástico y cápsula de cierre de aluminio.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Presentaciones:

Caja con 1200 UI FVW/500 UI FVIII:
1 vial con polvo
1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables
1 trasvasador 20/20 con filtro
Equipo de administración (caja interior):
1 jeringa de 10 ml de un solo uso
1 equipo de punción venosa
2 toallitas impregnadas de alcohol
1 apósito adhesivo no estéril

Caja con 2400 UI FVW/1000 UI FVIII:
1 vial con polvo
1 vial con 15 ml de agua para preparaciones inyectables
1 trasvasador 20/20 con filtro
Equipo de administración (caja interior):
1 jeringa de 20 ml de un solo uso
1 equipo de punción venosa
2 toallitas impregnadas de alcohol
1 apósito adhesivo no estéril

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

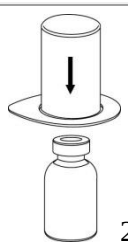
Instrucciones generales

- El medicamento reconstituido se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. La solución debe ser límpida o ligeramente opalescente. Incluso cuando se observan estrictamente las normas sobre la reconstitución del producto, no es inusual que quede algún flóculo o alguna partícula, pero que son totalmente eliminadas con el trasvasador Mix2Vial 20/20 que se acompaña con el producto. La filtración no tiene ninguna influencia sobre el cálculo de la dosis. No debe usarse las soluciones turbias o soluciones que presenten flóculos o partículas después de la filtración.

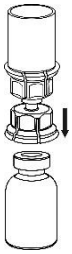
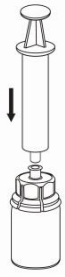
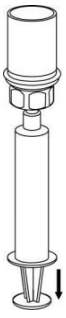
- La reconstitución y la extracción deben realizarse bajo condiciones asépticas.

Reconstitución

Atemperar el disolvente a temperatura ambiente. Retirar las cápsulas de los viales de Haemate P y del disolvente, desinfectar la superficie de los tapones de goma, dejándolos secar antes de proceder a abrir el envase que contiene el Mix2Vial.

1	1. Abra el envase del Mix2Vial desprendiendo el precinto. **No** retire el Mix2Vial del blíster.
 2	2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie limpia y plana y sujételo con firmeza. Sujete el Mix2Vial junto con el blíster y empuje el terminal azul **hacia abajo** haciéndolo encajar en el tapón del vial del disolvente.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

3	3. Retire con cuidado el blíster del Mix2Vial sujetando el borde y tirando **verticalmente** hacia arriba. Asegúrese de que sólo retira el blíster y no el Mix2Vial.
 4	4. Coloque el vial de Haemate Psobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado y empuje el terminal del adaptador transparente **hacia abajo** encajándolo en el tapón del vial de Haemate P. El disolvente se transferirá automáticamente al vial de Haemate P.
5	5. Con una mano, sujete el lado del vial de Haemate P acoplado al Mix2Vial y, con la otra mano, sujete el lado del vial del disolvente. Desenrosque con cuidado el sistema de transferencia separándolo en dos piezas para evitar que se forme excesiva espuma al disolver de Haemate P. Deseche el vial del disolvente con el adaptador del Mix2Vial azul acoplado.
6	6. Someta el vial de de Haemate P con el adaptador transparente acoplado a movimientos de rotación suaves hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No lo agite.
 7	7. Llene de aire una jeringa vacía y estéril. Manteniendo el vial de Haemate P en posición vertical, conecte la jeringa al adaptador Luer Lock del Mix2Vial acoplado. Inyecte el aire al vial de Haemate P.
Trasvase de la solución preparada a la jeringa y administración	
 8	8. Manteniendo el émbolo de la jeringa presionado, dé la vuelta al sistema (colocándolo cabeza abajo) y aspire la solución a la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

9	9. Una vez que la solución se haya transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa.

Para inyectar Haemate P se recomienda utilizar jeringas de plástico desechables ya que la superficie de vidrio esmerilado de las jeringas que son totalmente de vidrio tiende a pegarse con soluciones de este tipo.

Administrar por vía intravenosa lenta tomando la precaución de que no entre sangre en la jeringa (ver sección 4.2).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring, S.A.
Av. Diagonal 545, 3ª planta
08029 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Haemate P 1200 UI FVW/500 UI FVIII, Nº de registro: 56.867.
Haemate P 2400 UI FVW/1000 UI FVIII, Nº de registro: 56.868.

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

Fecha de la primera autorización: Enero 1986.
Fecha de la última renovación: Junio 2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2023

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS