

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Haemoctin 500
Haemoctin 1000

Polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Factor VIII de coagulación derivado de plasma humano.

Un vial contiene nominalmente 500 o 1000 UI de factor VIII de coagulación derivado de plasma humano. Haemoctin 500 contiene aproximadamente 500 UI (100 UI/ml) de factor VIII de coagulación humano después de la reconstitución.

Haemoctin 1000 contiene aproximadamente 1000 UI (200 UI/ml) de factor VIII de coagulación humano después de la reconstitución.

La potencia (UI) se determina por el método cromogénico de coagulación del factor VIII de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Haemoctin es aproximadamente 100 UI/mg de proteína.

Producida a partir de plasma de donantes humanos.

Excipiente con efecto conocido:

Un vial contiene hasta 32,2 mg de sodio (1,4 mmol).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo blanco y disolvente transparente e incoloro para solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este producto no contiene factor de von Willebrand en cantidades farmacológicas efectivas, por lo que no está indicado en la enfermedad de von Willebrand.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Monitorización del tratamiento

Durante el 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 de cada paciente frente al factor VIII puede variar y alcanzar semividas y recuperaciones diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede necesitar ser ajustada en pacientes con peso inferior al normal o con sobrepeso. En el caso particular de la cirugía mayor, es indispensable monitorizar con precisión la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utiliza una prueba de coagulación de una etapa basada en el tiempo de tromboplastina (TTPa) *in vitro* para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII se pueden ver afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo TTPa como por el patrón de referencia utilizado en dichas pruebas. También pueden existir discrepancias significativas entre los resultados de los análisis obtenidos mediante las pruebas de coagulación de una etapa basadas en TTPa y los del ensayo cromogénico según la Farmacopea Europea. Esto es especialmente importante cuando se cambia de laboratorio y/o de reactivos empleados en los análisis.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar de concentrado vigente de la OMS para productos que contienen factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII puede expresarse, bien en porcentaje (referido al plasma humano normal) o preferiblemente, en Unidades Internacionales (referido a un Estándar Internacional para el factor VIII plasmático).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale 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 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en un 1% a 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (%) x 0,5

La cantidad que hay que administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en cada caso particular.

En los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad que se indica (en % del nivel normal), durante el periodo correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como una guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

| Grado de la hemorragia/ Tipo de cirugía | Nivel de factor VIII requerido (%) | Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración de la terapia (días) |
|--|---|--|
| Hemorragia | | |
| Hemartrosis precoz, sangrado muscular u oral | 20 - 40 | Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta curación. |
| Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma | 30 - 60 | Repetir 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 cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca. |
| Cirugía | | |
| <i>Cirugía menor</i> incluyendo extracciones dentales | 30 - 60 | Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación. |
| <i>Cirugía mayor</i> | 80 - 100 (pre- y postoperatorio) | Repetir cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60%. |

Profilaxis

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

Forma de administración

Vía intravenosa. Se recomienda no administrar más de 2-3 ml de Haemoctin/min. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad

Con Haemoctin es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de factor VIII. Los pacientes deben ser informados de que si se presentan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir inmediatamente la administración del producto y comunicarlo a su médico. Los pacientes deben ser informados sobre la aparición de síntomas precoces de reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción, urticaria generalizada, opresión torácica, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.

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

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 con la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 50 días de exposición, aunque continúa a lo largo de toda la vida a pesar de que el riesgo es poco frecuente.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

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.

Episodios cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo vascular, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el uso de catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe considerar el riesgo de complicaciones asociadas con el mismo, que incluyen infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de entrada del catéter.

Agentes transmisibles

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar / inactivar virus. 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 y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Estas medidas se consideran efectivas para virus envueltos 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 envuelto de la hepatitis A (VHA). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunidad disminuida o con una producción aumentada de hematíes (p.ej. con anemia hemolítica).

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban regularmente concentrados plasmáticos de factor VIII derivados de plasma humano.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales de empleo mencionadas para los adultos, también deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 32,2 mg (1,4 mmol) de sodio por vial equivalente a 1,61 % 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 de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con factor VIII. Debido a la baja incidencia de hemofilia A en mujeres, se carece de experiencia sobre el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, el factor VIII sólo debe ser usado en el embarazo y la lactancia en el caso de que esté claramente indicado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Raramente se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de quemazón y picor en el lugar de perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, erupción, hipotensión, letargia, náuseas, intranquilidad, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad respiratoria) que en algunos casos puede evolucionar a anafilaxia grave (incluido shock).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Haemoctin, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifiesta con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Para la información de seguridad respecto a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación utiliza los términos MedDRA para la clasificación por órganos y sistemas (COS y nivel de términos preferidos).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas de Haemoctin en los ensayos clínicos, estudios no intervencionales, notificaciones espontáneas y búsquedas periódicas en la literatura:

| Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA | Reacciones adversas | Frecuencia |
|--|--|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Inhibición del factor VIII | Poco frecuentes (PTP)* Muy frecuentes (PUP)* |
| Trastornos del sistema inmunológico | Shock anafiláctico, hipersensibilidad | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Eritema, prurito, urticaria | Frecuencia no conocida |

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

Población pediátrica

A excepción de la inhibición del factor VIII, se espera que las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos (ver tabla anterior).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosificación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: factor VIII de la coagulación sanguínea.
Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII/ factor von Willebrand consiste en dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor von Willebrand en la circulación sanguínea del paciente.

El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado (factor Xa). El factor X activado transforma la protrombina en trombina. La trombina convierte a su vez el fibrinógeno en fibrina, y puede formarse el coágulo sanguíneo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo, debido a la disminución de los niveles de factor VIII:C, lo 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.

Además de su papel como proteína protectora de factor VIII, el factor von Willebrand interviene en la adhesión de las plaquetas en sitios donde hay lesión vascular y también interviene en el proceso de agregación plaquetaria.

Los datos sobre la Inducción de la Tolerancia Inmune (ITI) realizada con éxito se han recopilado en pacientes con hemofilia A que han desarrollado inhibidores del factor VIII.

Cabe señalar que la tasa anual de hemorragias (TAH) no es comparable entre diferentes concentrados del factor ni entre diferentes ensayos clínicos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa, la actividad plasmática del factor VIII disminuye según una degradación exponencial bifásica. En la fase inicial, la distribución entre el compartimiento intravascular y los demás compartimientos (fluidos corporales) tiene lugar con una semivida de eliminación plasmática de 1 a 8 horas. En la fase siguiente, la semivida varía entre 5 – 18 horas, con una media de alrededor de 12 horas. Esto parece corresponder a la verdadera semivida biológica.

El incremento de recuperación de Haemoctin es de aproximadamente $0,020 \pm 0,003$ UI/ml/UI/kg de peso corporal. El nivel de actividad del factor VIII después de la administración intravenosa de 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal es de aproximadamente 2%.

Otros parámetros farmacocinéticos de Haemoctin son:

- Área bajo la curva (AUC): aproximadamente 17 UI x h / ml
- Tiempo medio de residencia (TMR): aproximadamente 15 h
- Aclaramiento: aproximadamente 155 ml/h.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El factor VIII de coagulación humano (del concentrado) es un componente normal del plasma humano y actúa de la misma forma que el factor VIII endógeno. Las pruebas de toxicidad a dosis única no son relevantes ya que altas dosis del producto dan lugar a sobrecarga. Las pruebas de toxicidad a dosis repetidas en animales son impracticables debido a las interferencias con los anticuerpos desarrollados contra las proteínas heterólogas.

Incluso dosis varias veces superiores a la dosis humana recomendada por kg de peso corporal, no producen efectos tóxicos en los animales de experimentación.

Dado que la experiencia clínica no proporciona ningún indicio de efectos carcinogénicos o mutagénicos del factor VIII de coagulación de plasma humano, no se considera obligatorio realizar estudios experimentales, especialmente en especies heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo: glicina, cloruro de sodio, citrato de sodio, cloruro de calcio
Disolvente: agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

Únicamente debe utilizarse el equipo para perfusión que se suministra porque puede ocurrir un fracaso del tratamiento como consecuencia de la adsorción de factor VIII de coagulación humano a la superficie interna de algunos equipos para perfusión.

6.3. Periodo de validez

2 años

Se recomienda utilizar inmediatamente tras la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 caja de Haemoctin contiene:

1 vial (20 ml) de vidrio tipo I según la Farmacopea Europea, con polvo. Tapones de caucho-halobutilo para liofilización, de tipo I según la Farmacopea Europea.

1 vial de vidrio tipo I según la Farmacopea Europea con 5 ml de disolvente. Tapones de caucho-halobutilo para inyección, de tipo I según la Farmacopea Europea.

La caja contiene adicionalmente:

1 jeringa desechable (5 ml), 1 equipo de transferencia con filtro integrado, 1 aguja tipo mariposa.

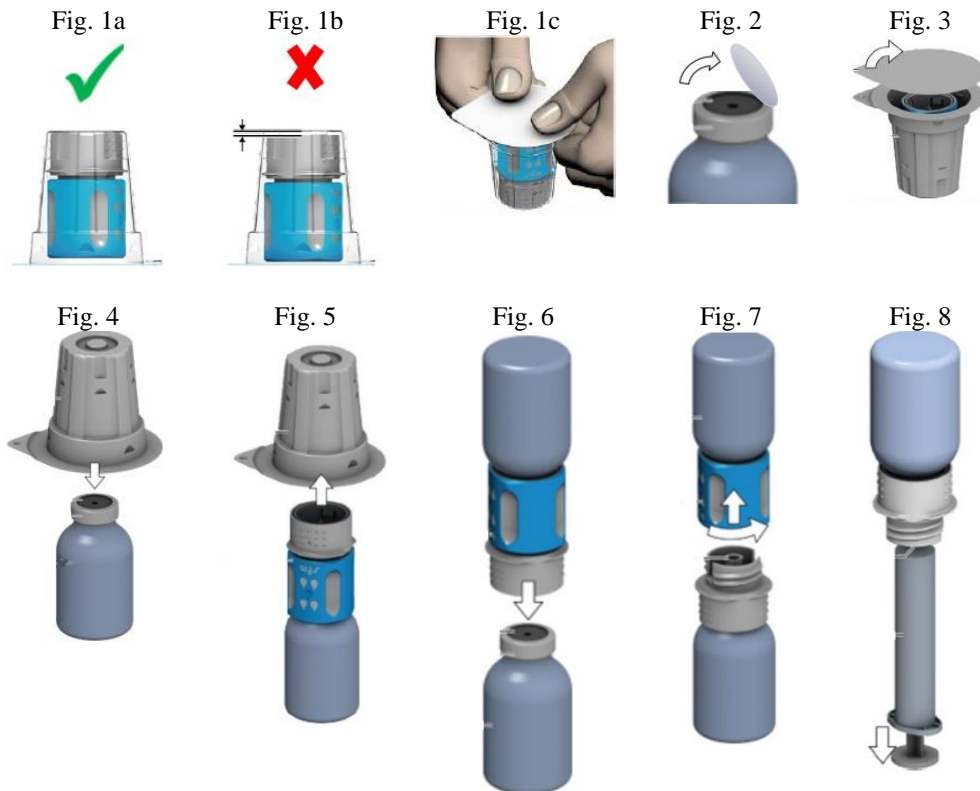
6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración el medicamento reconstituido debe inspeccionarse visualmente en cuanto a partículas y decoloración. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones que estén turbias o que contengan depósitos.

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.

Instrucciones de uso y manipulación:

¡Durante todo el proceso descrito a continuación se debe mantener la esterilidad!



Disolución del concentrado:

- Atemperar los viales cerrados del disolvente (agua para preparaciones inyectables) y el producto a temperatura ambiente. Si para atemperar se utiliza un baño de agua, se debe prestar mucha atención para evitar que el agua entre en contacto con las cápsulas de cierre o tapones de los viales. De otro modo, el medicamento podría contaminarse.
- **Muy importante** para usar adecuadamente el sistema de transferencia: antes de abrirlo, asegúrese de que la parte inferior blanca del sistema de transferencia se apoya directamente sobre el fondo del blíster (Fig. 1a: correcto/ Fig. 1b: incorrecto). Si no es correcto: empujar el sistema de transferencia hacia abajo en el blíster hasta que la parte inferior blanca del sistema de transferencia se apoye directamente sobre el fondo del blíster (Fig. 1c).
- Retirar las cápsulas de cierre del vial de disolvente y del vial de producto para exponer las partes centrales de los tapones de goma (Fig. 2). Limpiar los tapones de goma del producto y del disolvente con un desinfectante.
- Retirar el resto del envoltorio del sistema de transferencia (Fig. 3).
- Colocar el vial de disolvente sobre una superficie plana. Acoplar la parte azul del sistema de transferencia del interior del blíster en el vial de disolvente colocado en posición vertical (Fig. 4). ¡No tuerza el sistema de transferencia!
- Retirar el resto del blíster del sistema de transferencia. ¡No apriete el blister! Ahora la parte blanca del sistema de transferencia es visible (Fig. 5).
- Colocar el vial con el producto sobre una superficie plana.
- Colocar el conjunto del sistema de transferencia con el vial del disolvente boca abajo. Introducir la punta de la parte blanca del adaptador en el vial de producto a través del tapón (Fig. 6). El vacío presente dentro del vial de producto provoca el trasvase del disolvente al vial de producto.
- Agitar suavemente el vial con producto para ayudar a disolver el polvo. ¡No agite vigorosamente, para evitar la formación de espuma! La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente.
- Desenroscar a continuación la parte azul del sistema de transferencia junto con el vial de disolvente girándola en el sentido antihorario (Fig. 7). Desechar el vial de disolvente junto con la parte azul del sistema de transferencia. El conector Luer-Lock ahora es visible.

La solución lista para su uso debe administrarse inmediatamente después de la disolución. No use soluciones turbias o que contengan partículas visibles.

Inyección:

- Cuando el polvo se ha disuelto como se indica, enroscar la jeringa incluida sobre su conector Luer-Lock del vial de producto con la parte blanca del sistema de transferencia (Fig. 8). Esto permitirá transferir fácilmente el medicamento disuelto a la jeringa. No es necesario un filtro separado porque el sistema de transferencia ya tiene su propio filtro incorporado.
- Desconectar cuidadosamente de la jeringa el vial con la parte blanca del sistema de transferencia. Utilizando la aguja tipo mariposa incluida, administrar inmediatamente mediante inyección intravenosa lenta. La velocidad de inyección no debe exceder 2-3 ml/minuto.
- Después de utilizar la aguja tipo mariposa, puede colocar el capuchón protector como medida de seguridad.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Alemania
Tel.: +49 6103 801-0
Fax: +49 6103 801-150
E-mail:mail@biotest.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Haemoctin 500: nº registro 70008
Haemoctin 1000: nº registro 70009

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

Fecha de la primera autorización: Agosto 2008
Fecha de la renovación de la autorización: Octubre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2023