



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-09952591-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-09952591-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A. solicita la autorización de modificación del período de vida útil y forma de conservación del reconstituido, rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HAEMATE® P (250 UI/ FVIII/600 UI FVW, 500 UI/ FVIII/1200 UI FVW y 1000 UI/ FVIII 2400 UI FVW) / FACTOR VIII PLASMÁTICO, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 38.806.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16463, Decreto N° 150/92.

Que en IF-2020-74416777-APN-DECBR#ANMAT obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A. el nuevo período de vida útil y forma de conservación del reconstituido para la Especialidad Medicinal denominada HAEMATE® P (250 UI/ FVIII/600 UI FVW, 500 UI/ FVIII/1200 UI FVW y 1000 UI/ FVIII 2400 UI FVW) / FACTOR VIII PLASMÁTICO, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 38.806; el que quedará redactado de la siguiente forma: “Después de la reconstitución, la estabilidad físico-química demostró ser para un tiempo de 8 (ocho) horas a temperatura ambiente (máx. ± 25°C). Desde un punto de vista microbiológico y como Haemate® P no contiene conservantes, el producto reconstituido se debe usar inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, no almacenar más de 8 horas a temperatura ambiente. Una vez transferido a la jeringa, debe utilizarse inmediatamente”.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.806 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2020-77953597-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2020-77953545-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-77953504-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2020-09952591-APN-DGA#ANMAT

## Prospecto para el paciente

### HAEMATE® P

#### Derivado plasmático humano con actividad de Factor Von Willebrand y de Factor VIII C

Polvo liofilizado para inyectable IV

Industria Alemana

Venta Bajo Receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a usar este medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Haemate P y para qué se utiliza
2. Antes de usar Haemate P
3. Cómo usar Haemate P
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Haemate P
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES HAEMATE P Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

#### **¿Qué es Haemate P?**

Haemate P se presenta como polvo y disolvente. La solución preparada debe ser administrada mediante inyección o infusión por vía intravenosa.

Haemate P está hecho de plasma humano (esta es la parte líquida de la sangre) y contiene factor de von Willebrand humano y factor VIII de coagulación humano.

#### **¿Para qué se utiliza Haemate P?**



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

### Enfermedad de Von Willebrand (VWD)

Haemate P se utiliza para la prevención y el tratamiento de las hemorragias o sangrado quirúrgico causadas por la falta de factor de von Willebrand, cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) por sí solo es ineficaz o está contraindicado.

### Hemofilia A (déficit congénito de factor VIII)

Haemate P se utiliza para prevenir o detener las hemorragias causadas por la falta de factor VIII en la sangre.

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

## 2. ANTES DE USAR HAEMATE P

Las siguientes secciones contienen información que el médico debe tener en cuenta antes de administrarle Haemate P.

### **NO utilice Haemate P:**

- si es alérgico (hipersensible) al Factor von Willebrand humano o factor VIII humano de coagulación o cualquiera de los demás componentes de Haemate P (ver sección 6. Información adicional).

Informe a su médico si usted es alérgico a algún medicamento o alimento.

### **Tenga especial cuidado con Haemate P:**

- **en caso de reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico** (una reacción alérgica grave que causa dificultad severa para respirar o mareos). Como con cualquier inyección de una proteína, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Su médico debe informarle de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad. Estos incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, opresión del pecho, respiración sibilante, la caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa dificultad severa para respirar, o mareos). **Si se presentan estos síntomas, debe dejar de utilizar el producto inmediatamente y consultar a su médico.**
- si se ha observado la formación de **inhibidores** (anticuerpos neutralizantes). Esto significa que el factor de la coagulación aplicado va a ser ineficaz y el éxito del tratamiento será inadecuado.

### Enfermedad de von Willebrand

- en caso de que usted tenga un riesgo conocido de desarrollar coágulos de sangre (episodios trombóticos incluyendo coágulos de sangre en el pulmón), en particular



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

en caso de tener factores de riesgo conocidos clínicos o de laboratorio (por ejemplo, en el período perioperatorio y sin realización de tromboprofilaxis, sin la movilización temprana, la obesidad, sobredosis, cáncer). En este caso, debe ser monitoreado para detectar signos tempranos de trombosis. La profilaxis contra la trombosis venosa se debe instituir, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Su médico considerará cuidadosamente el beneficio del tratamiento con Haemate P en comparación con el riesgo de estas complicaciones.

### **Seguridad viral**

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humano, algunas medidas se ponen en marcha para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estos incluyen:

- una cuidadosa selección de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de que se excluyan aquellos que están en riesgo de portar infecciones, y
- el análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar posibles virus / infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a cualquier tipo de virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado) y para el virus sin envoltura de la Hepatitis A (inflamación del hígado).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave

- en mujeres embarazadas (infección del feto) y
- en personas con un sistema inmunológico deprimido o con un aumento de la producción de las células rojas de la sangre debido a ciertos tipos de anemia (por ejemplo, anemia de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra la hepatitis A y B si regularmente / repetidamente recibe los productos derivados del plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Haemate P, el médico debe registrar la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado.

### **Uso de otros medicamentos**

  
KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

- Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, incluso los adquiridos sin receta.
- Haemate P no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes o disolventes.

### **Embarazo y lactancia**

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.
- Dados los raros casos de hemofilia A en mujeres, la experiencia en el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia no está disponible.
- En caso de enfermedad de von Willebrand las mujeres son más afectadas que los hombres, debido a los riesgos de sangrado adicionales como la menstruación, el embarazo, el trabajo de parto, el parto y complicaciones ginecológicas. En base a la experiencia post-comercialización, puede recomendarse la terapia de sustitución con el VFW en el tratamiento y prevención de hemorragias graves. No hay estudios clínicos disponibles sobre la terapia de sustitución con FVW en mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Durante el embarazo y la lactancia Haemate P debe darse sólo si está claramente indicado.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los ingredientes en Haemate P**

Haemate P contiene hasta 35 mg de sodio por 500 IU. Por favor, tenga esto en cuenta si usted está en una dieta baja en sodio.

## **3. CÓMO USAR HAEMATE P**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en este tipo de trastornos.

### **Dosis**

La cantidad de factor de von Willebrand y el factor VIII que necesita y la duración del tratamiento dependerá de varios factores, tales como su peso corporal, la gravedad de su enfermedad, el lugar y la intensidad de la hemorragia o la necesidad de prevenir el sangrado durante una operación o investigación.

Si le han prescrito Haemate P para usar en casa, su médico se asegurará de que se le muestre cómo inyectar y cuánto usar.

***Siga las instrucciones de su médico o centro de hemofilia.***

### **Sobredosis**



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

No se han notificado síntomas de sobredosis con FVW y FVIII. Sin embargo, el riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos (trombosis) no se puede excluir en el caso de una dosis extremadamente alta, especialmente en el caso de los productos de FVW con un alto contenido de FVIII.

## Reconstitución y aplicación

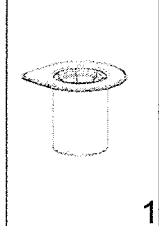
### ***Instrucciones generales***

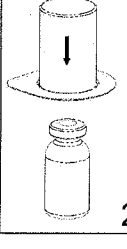
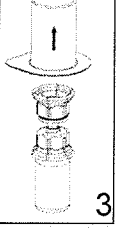
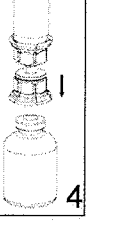
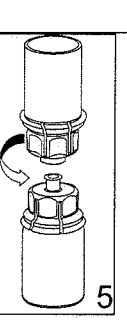
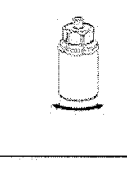
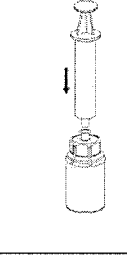
- El polvo debe ser mezclado (reconstituido) con el diluyente (líquido) y extraído del vial en condiciones asépticas.
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Después de la filtración / extracción (véase más adelante), el producto reconstituido debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Incluso si se siguen exactamente las instrucciones de uso para el procedimiento de reconstitución, no es raro que permanezcan unos pocos copos o partículas. El filtro incluido en el dispositivo Mix2Vial elimina esas partículas completamente. La filtración no influye en los cálculos de dosificación.
- No utilice soluciones turbias o soluciones que aún contienen escamas o partículas después de la filtración.
- Después de la administración, cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales y las instrucciones de su médico.

### ***Reconstitución:***

Sin abrir ningún vial, calentar el polvo Haemate P y el disolvente a temperatura ambiente. Esto se puede hacer ya sea dejando los viales a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora, o se puede calentar entre las manos durante unos minutos. NO exponga los viales al calor directo. Los viales no deben calentarse por encima de la temperatura corporal (37 ° C).

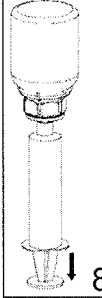
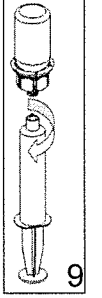
Quite cuidadosamente las tapas protectoras del vial de diluyente y el vial del producto. Limpie los tapones de goma de ambos viales con un hisopo con alcohol cada uno y deje que se sequen. El diluyente puede ser ahora transferido al polvo con el equipo de administración (Mix2Vial) incluido. Por favor, siga las instrucciones que se indican a continuación.

|  |   |
|--|---|
|  <p>1</p> | <p>1. Abra el embalaje del Mix2Vial despegando la tapa. <b>¡No</b> extraiga el Mix2Vial de su embalaje blíster!</p> |
|--|---|

|  |  |
|--|--|
|  <p>2</p>   | <p>2. Coloque el vial de disolvente sobre una superficie plana y limpia y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con su embalaje blíster y empuje el perforador del extremo del adaptador azul <b>en línea recta hacia abajo</b> a través del tapón del vial de disolvente.</p>  |
|  <p>3</p>   | <p>3. Retire cuidadosamente el embalaje blíster del equipo Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando <b>verticalmente</b> hacia arriba. Asegúrese de que sólo retira el embalaje blíster y no el equipo Mix2Vial.</p>  |
|  <p>4</p>  | <p>4. Coloque el vial de producto sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial de disolvente con el equipo Mix2Vial acoplado y empuje el perforador del extremo del adaptador transparente <b>en línea recta hacia abajo</b> a través del tapón del vial de producto. El disolvente fluirá automáticamente hacia el interior del vial de producto.</p> |
|  <p>5</p> | <p>5. Agarre con una mano el lado del equipo Mix2Vial correspondiente al producto y con la otra el lado del disolvente y desenrosque el equipo cuidadosamente en dos piezas.<br/>Deseche el vial de disolvente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.</p>  |
|  <p>6</p> | <p>6. Mueva suavemente en círculos el vial de producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agite.</p>  |
|  <p>7</p> | <p>7. Introduzca aire en una jeringa estéril vacía. Con el vial de producto en posición vertical, conecte la jeringa al sistema Luer Lock del Mix2Vial. Inyecte aire en el vial de producto.</p>   |



### Extracción y aplicación:

|  |   |
|--|---|
|   | 8. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema de arriba abajo, para a continuación extraer la solución a la jeringa tirando lentamente hacia atrás del émbolo.                           |
|  | 9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cuerpo de la misma (con el émbolo mirando hacia abajo en todo momento) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa. |

### Aplicación

Se recomienda el uso de jeringas plásticas descartables para la administración inyectable de Haemate P debido a que todas las superficies de vidrio esmeriladas de todas las jeringas de vidrio tienden a pegarse con las soluciones de este tipo. La solución reconstituida debe administrarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad no superior a 4 ml por minuto. Tenga cuidado de que no entre sangre en la jeringa llena de producto. Una vez que el producto se transfiere a la jeringa, debe utilizarse inmediatamente.

En caso de que grandes cantidades de factor tengan que ser administrados, esto también se puede hacer por infusión.

Para este propósito transferir el producto reconstituido a un sistema de infusión aprobado. La infusión debe llevarse a cabo según las instrucciones de su médico.

Obsérvese a sí mismo para cualquier reacción inmediata. Si tiene lugar alguna reacción que podría estar relacionado con la administración de Haemate P, la inyección / infusión debe ser detenida. (ver también la sección 2 "Tenga especial cuidado con Haemate P").



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Haemate P puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Por favor, póngase en contacto con su médico inmediatamente**

- **si presenta alguno de los efectos secundarios, o**
- **si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.**

Los siguientes efectos adversos se han observado muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

- Una reacción alérgica repentina (como angioedema, ardor y escozor en el lugar de infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se ha observado muy raramente, y en algunos casos puede progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).
- Aumento de la temperatura corporal (fiebre).

#### ***Enfermedad de von Willebrand***

- En muy raras ocasiones, se corre el riesgo de eventos trombóticos / tromboembólicos incluyendo coágulos sanguíneos en los pulmones (riesgo de formación y migración de coágulos de sangre en el sistema vascular arterial / venosa con un impacto potencial sobre los sistemas de órganos).
- En pacientes que reciben productos que contienen VWF los sostenidos niveles plasmáticos excesivos de FVIII:C pueden aumentar el riesgo de formación de coágulos de sangre (ver también la sección 2 "Tenga especial cuidado con Haemate P").
- Los pacientes con enfermedad de VW pueden muy raramente desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del FVW. Si se producen estos inhibidores, se manifestarán con una respuesta clínica insuficiente que conduce a un continuo sangrado. Esto sucede especialmente en pacientes con una forma específica de la enfermedad de von Willebrand, el llamado tipo 3. Tales anticuerpos se precipitan y pueden producirse de forma concomitante a las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacción anafiláctica deben ser evaluados para la presencia de un inhibidor. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### ***Hemofilia A***

  
KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

- Usted puede muy raramente desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor VIII. Si se producen estos inhibidores, se manifestará con una respuesta clínica insuficiente que conduce a un continuo sangrado. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.
- La experiencia de los ensayos clínicos con Haemate P en pacientes no tratados previamente (PUP) es muy limitada. Por lo tanto, no se puede proporcionar ninguna cifra válida sobre la incidencia de inhibidores específicos clínicamente relevantes.

## 5. COMO ALMACENAR HAEMATE P

No utilice Haemate P después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase.

- No almacenar por encima de 25 ° C.
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- Haemate P no contiene conservantes, por lo tanto la solución preparada debe ser utilizada inmediatamente.
- Si la solución preparada no se administra inmediatamente se debe utilizar antes de 8 horas. Una vez que el producto se transfiere a la jeringa, debe utilizarse inmediatamente.
- **Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.**

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Qué contiene Haemate P

#### ***El principio activo es:***

factor de von Willebrand humano y factor VIII humano de coagulación.

#### ***Los demás componentes son:***

Albúmina, ácido aminoacético, cloruro de sodio, citrato de sodio, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico (en pequeñas cantidades para ajustar el pH)

Disolvente: Agua para inyectables

### Aspecto del producto y contenido del envase

Haemate P se presenta como un polvo blanco y se suministra con agua para inyectables como disolvente. La solución preparada debe ser transparente o ligeramente opalescente, es decir, podría brillar cuando se lo pone a la luz, pero no debe contener partículas visibles.

  
 KARINA TRAVERSA  
 Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
 Co Directora Técnica  
 CSL BEHRING S.A.

## Presentaciones

*El envase de Haemate P 250 UI FVIII/ 600UI FVW contiene:*

- 1 frasco con polvo liofilizado para inyectable
- 1 frasco con 5 ml de disolvente

Con o sin:

- 1 dispositivo de transferencia (Mix2Vial)
- 1 jeringa descartable x 5 ml
- 1 aguja para inyección
- 1 dispositivo para perfusión
- 2 hisopos con alcohol

*El envase de Haemate P 500 UI FVIII/ 1200 UI FVW contiene:*

- 1 frasco con polvo liofilizado para inyectable
- 1 frasco con 10 ml de disolvente

Con o sin:

- 1 dispositivo de transferencia (Mix2Vial)
- 1 jeringa descartable x 10 ml
- 1 aguja para inyección
- 1 dispositivo para perfusión
- 2 hisopos con alcohol

*El envase de Haemate P 1000 UI FVIII/ 2400UI FVW contiene:*

- 1 frasco con polvo liofilizado para inyectable
- 1 frasco con 15 ml de disolvente

Con o sin:

- 1 dispositivo de transferencia (Mix2Vial)
- 1 jeringa descartable x 20 ml
- 1 aguja para inyección
- 1 dispositivo para perfusión
- 2 hisopos con alcohol

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 38.806

Elaborado por:

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Str. 76  
35041 Marburg, Alemania

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Pcia. de Buenos Aires. Argentina

Directora Técnica: María Silvana Lazzari, Farmacéutica.

Fecha última revisión: Junio 2019



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** INFO PACIENTE HAEMATE P

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.12 19:01:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.12 19:01:56 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### HAEMATE® P Derivado plasmático humano con actividad de Factor Von Willebrand y de Factor VIII C

Polvo y disolvente para solución para inyección o infusión. Industria Alemana  
Venta Bajo Receta

#### COMPOSICIÓN:

Un vial de Haemate P 250 UI FVIII / 600 UI VWF contiene nominalmente: 250 UI de factor VIII de la coagulación humana (FVIII).

600UI de Factor de von Willebrand (FVW).

Una vez reconstituido con 5 ml la solución contiene 50UI / ml de FVIII y 120 UI / ml de FVW

Un vial de Haemate P 500 UI FVIII / 1200 UI VWF contiene nominalmente:

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

1200UI de Factor de von Willebrand (FVW).

Una vez reconstituido con 10 ml la solución contiene 50UI / ml de FVIII y 120 UI / ml de FVW

Un vial de Haemate P 1000 UI FVIII / 2400 UI VWF contiene nominalmente:

1000 UI de factor VIII de la coagulación humana (FVIII).

2400UI de Factor de von Willebrand (FVW).

Una vez reconstituido con 15ml la solución contiene 66.6UI / ml de FVIII y 160 UI / ml de FVW

La potencia del factor VIII (UI) se determina usando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica del Factor VIII Haemate P es aproximadamente 2 – 6 UI de Factor VIII/mg de proteína.

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

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

#### Excipiente con efecto conocido:

Sodio:

Haemate P 250 FVIII / 600 UI VWF y Haemate P 500UI FVIII/ 1200 UI VWF - aproximadamente 113 mmol / l (2,6 mg / ml)

Haemate P 1000 UI FVIII/ 2400 UI VWF- aproximadamente 150 mmol / l (3,5 mg / ml)

Otros Excipientes:

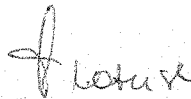
Albúmina humana

Ácido aminoacético

Cloruro de sodio

Citrato de sodio

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



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

Disolvente provisto: Agua para inyectables 5 / 10 / 15 ml

## **FORMA FARMACEUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión.  
Polvo blanco y disolvente incoloro transparente para solución inyectable / infusión.

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

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

## **Indicaciones terapéuticas**

### ***Enfermedad de von Willebrand (VWD)***

Profilaxis y tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos, cuando el tratamiento sólo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

### ***Hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)***

Profilaxis y tratamiento de hemorragias 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.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### ***Factor Von Willebrand***

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

Además de su rol como proteína protectora del factor VIII, el factor von Willebrand media la adhesión plaquetaria a los sitios de lesión vascular y desempeña el mismo papel en la agregación plaquetaria.

La administración de FVW permite la corrección de anomalías hemostáticas exhibidas por los pacientes que sufren de deficiencia de FVW, a dos 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 manera significativa del elevado contenido de multiméros del FVW de alto peso molecular.

- El FVW causa una corrección retardada del déficit asociado de factor VIII. Cuando se administra por vía intravenosa, FVW se une al factor FVIII endógeno (que es producido, normalmente por el paciente), y estabilizando este factor se evita una rápida degradación.

Debido a esto, la administración de FVW puro (productos con FVW, con bajos niveles de FVIII) restablece el FVIII:C a nivel normal como efecto secundario después de la primera perfusión con un leve retraso.

La administración de preparados de un FVIII:C que contiene FVW restaura el nivel normal de factor VIII:C inmediatamente después de la primera infusión.



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

### **Factor VIII**

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

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

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. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. A su vez, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo debido a una disminución de los niveles de factor VIII 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 corrección temporaria de la deficiencia del factor y una corrección de la tendencia al sangrado.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### **Enfermedad de von Willebrand**

Se ha evaluado la farmacocinética de Haemate P en 28 pacientes con enfermedad de Von Willebrand (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 (U.I./dL) / (U.I./kg) [rango: 0,6 a 4,5 (U.I./dL)/(U.I./kg)]. La mediana del AUC (área bajo la curva) fue 1.664 U.I./dL\*h (rango de 142 a 3846 U.I./dL\*h). La mediana del MRT (tiempo de retención medio) fue de 13,7 horas (rango 3,0 a 44,6 horas) y la mediana del clearance fue 4,81 ml/kg/h (rango de 2,08 a 53,0 ml/kg/h).

Generalmente, los niveles plasmáticos pico de FVW se producen dentro de los 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 estudios en pacientes con hemofilia A han demostrado una mediana de vida 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 IU/dL por UI/kg (rango: 0,5 a 4,13). La mediana del tiempo medio de residencia (MRT) fue de 19,0 horas (rango: 14,8 a 40,0) horas. La mediana del área bajo la curva (AUC) fue de 36,1 (%\*h)/(UI/kg) (rango: 14,8 a 72,4 (%\*h)/(UI/kg)). La mediana del clearance fue de 2,8 ml/h/kg (rango: 1,4 a 6,7 ml/h/kg).

#### **Población Pediátrica:**

No hay datos de farmacocinética disponibles en pacientes menores de 12 años.

### **Posología y método 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 hemostáticos.

### **Posología**

Enfermedad de von Willebrand:

Es importante calcular la dosis utilizando el número de IU de VWF: RCo especificado.



Generalmente, 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 recomendada 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/kg, especialmente en aquellos pacientes con una enfermedad de von Willebrand Tipo 3, en los que el 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 excesivos durante o después de cirugía, la administración inyectable debe iniciarse de 1 a 2 horas antes de comenzar la cirugía.

Una dosis adecuada debe repetirse a intervalos de 12-24 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 tratante 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 una prolongación de los intervalos entre dosis.

#### Población pediátrica:

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

#### Hemofilia A

La dosis y duración del tratamiento de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

Es importante calcular la dosis utilizando el número de IU de VWF: RCo 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 productos de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación con un Estándar Internacional para factor VIII en plasma).

La actividad de una UI 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 2% respecto de la actividad normal (2UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal [kg] x aumento deseado de FVIII [% o UI/dL] x 0,5



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

La cantidad a administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica 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 U.I./dl) | Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)  |
|---|--|--|
| <b>Hemorragia</b>   |  |  |
| 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 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.  |
| <b>Cirugía</b>  |  |  |
| 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% (U.I./dl). |

#### *Profilaxis*

En la profilaxis a largo plazo, para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes puede ser necesario acortar los intervalos de administración, o usar dosis más elevadas.

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor VIII durante el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las perfusiones repetidas. Particularmente, en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible un monitoreo preciso de la terapia de sustitución, por medio de análisis de la coagulación (actividad plasmática de factor VIII). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzando diferentes niveles de recuperación in vivo y de semividas.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Véase también la sección Advertencias y precauciones especiales de uso.

#### *Pacientes no tratados previamente*

La seguridad y eficacia de Haemate P en pacientes no tratados previamente aún no se han establecido.

#### *Población pediátrica*



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

No se dispone de datos de estudios clínicos respecto de la dosificación de Haemate P en niños.

### Forma de administración

Reconstituir el preparado como se describe en Instrucciones de uso, manipuleo y desecho. La solución reconstituida debe alcanzar temperatura ambiente o corporal antes de la administración. Inyectar por vía intravenosa lentamente a una velocidad confortable para el paciente. Una vez que el producto es transferido a la jeringa se debe usar 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 aprobado.

La velocidad de inyección o perfusión no debe exceder los 4 ml/minuto. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar alguna reacción inmediata. Si se presenta 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 (véase también Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Precauciones especiales para la eliminación y otra manipulación

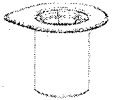
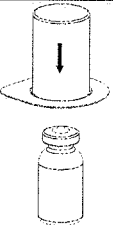
Cualquier producto no utilizado o material de desecho se eliminará de acuerdo con los requerimientos locales.

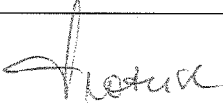
### Instrucciones generales

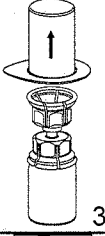
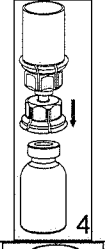
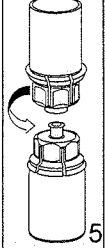

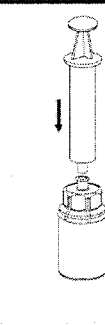
- La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. Después de extraer/filtrar el producto reconstituido (ver a continuación) debe revisarse visualmente, antes de la administración, para detectar la presencia de partículas extrañas y decoloración. Incluso cuando se cumplan precisamente los procedimientos de reconstitución del producto, no es inusual que quede alguna escama o partícula. El filtro incluido en dispositivo Mix2Vial remueve aquellas partículas completamente. La filtración no tiene ninguna influencia sobre el cálculo de la dosis. No usar soluciones turbias o soluciones que presenten escamas o partículas después de la filtración.
- La reconstitución y la extracción deben realizarse bajo condiciones asépticas

### Reconstitución:

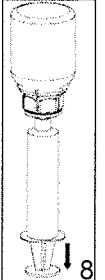
Llevar el solvente a temperatura ambiente. Asegurarse que el producto y las tapas slip del vial del diluyente se quiten y los tapones sean tratados con una solución aséptica y dejar secar antes de abrir el envase de Mix2Vial.

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <br>1 | 1. Abrir el envase del Mix2Vial desprendiendo la tapa. <b>No</b> retirar el Mix2Vial del blister!  |
|  | <br>2 | 2. Colocar el vial del diluyente sobre una superficie limpia y plana y sujetar con firmeza. Sujetar el Mix2Vial junto con el blister y empujar el adaptador azul <b>hacia abajo</b> haciéndolo encajar en el tapón del vial del diluyente. |

  
KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

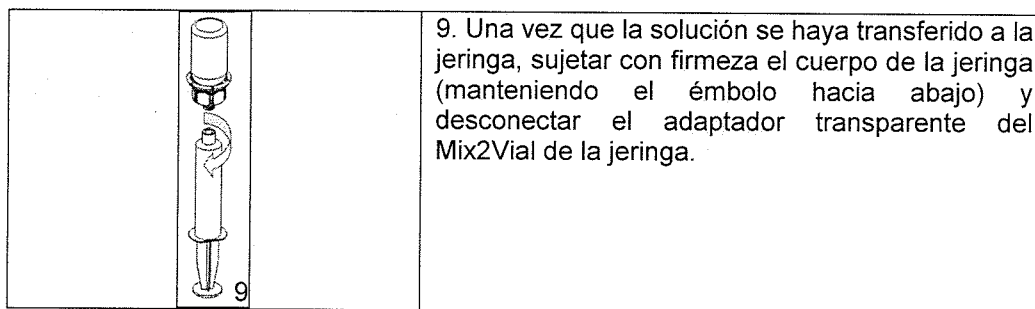
|  |   |   |
|--|---|---|
|  |    | <p>3. Retirar con cuidado el blíster del Mix2Vial sujetando el borde y tirando <b>verticalmente</b> hacia arriba. Asegurar de que sólo se retira el blíster y no el Mix2Vial.</p>   |
|  |    | <p>4. Colocar el vial del polvo sobre una superficie plana y firme. Invertir el vial del diluyente con el Mix2Vial acoplado y empujar el adaptador transparente <b>hacia abajo</b> a través del tapón del vial del producto. El diluyente se transferirá automáticamente al vial del producto.</p>  |
|  |    | <p>5. Con una mano, sujetar el lado del vial del polvo del Mix2Vial y, con la otra mano, el lado del vial del diluyente y desenroscar con cuidado el sistema de transferencia separándolo en dos piezas para evitar que se forme excesiva espuma al disolver el producto. Desechar el vial del diluyente con el adaptador del Mix2Vial azul acoplado.</p> |
|  |   | <p>6. Someter el vial de la solución con el adaptador transparente acoplado a movimientos de rotación suaves hasta que la sustancia se haya disuelto completamente. No agitar..</p>   |
|  |  | <p>7. Llenar de aire una jeringa vacía y estéril. Manteniendo el vial con la solución en posición vertical, conectar la jeringa al adaptador Luer Lock del Mix2Vial acoplado. Inyectar aire al vial del producto.</p>   |

### Extracción y aplicación

|  |   |   |
|--|---|---|
|  |  | <p>8. Manteniendo el émbolo de la jeringa presionado, gire el sistema, colocándolo hacia abajo y extraiga la solución a la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás.</p> |
|--|---|---|

*Karina Traversa*

KARINA TRAVERSA  
 Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
 Co Directora Técnica  
 CSL BEHRING S.A.



Se recomienda el uso de jeringas plásticas descartables para la administración inyectable de Haemate P debido a que todas las superficies de vidrio esmeriladas de todas las jeringas de vidrio tienden a pegarse con las soluciones de este tipo.

Administrar la solución lentamente por vía intravenosa (ver Forma de Administración), teniendo cuidado de asegurar que no ingrese sangre a la jeringa llenada con el producto.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho se eliminará de acuerdo con los requerimientos locales.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes.

### **Advertencias y precauciones especiales de uso**

#### Hipersensibilidad

Son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, los pacientes deben ser advertidos de discontinuar el uso del medicamento de inmediato y ponerse en contacto con su médico. Los pacientes deben ser informados de los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, deberán considerarse las pautas médicas estándar para el tratamiento del shock.

Haemate P contiene hasta 70 mg de sodio por 1000 UI. Se debe tener en cuenta en pacientes con dietas de bajo contenido en sodio.

#### Enfermedad de Von Willebrand

Existe el riesgo de aparición de eventos trombóticos, incluyendo embolismo pulmonar, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos, clínicos o de laboratorio (ej. en periodos peri operatorios sin recibir profilaxis de trombosis, movilización tardía, obesidad, sobredosis, cáncer). 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 productos FWW, el médico tratante 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 productos que contienen el factor de von Willebrand y el factor VIII:C, se deberán controlar los niveles 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, y se deben considerar medidas antitrombóticas.

  
 KARINA TRAVERSA  
 Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
 Co Directora Técnica  
 CSL BEHRING S.A.

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

## Hemofilia A

### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación bien conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII. Esta actividad se cuantifica en Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando el método modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición a factor VIII antihemofílico, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición.

En raras ocasiones se pueden desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (títulos bajos) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a todos los pacientes cuidadosamente por la ocurrencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

En general, todos los pacientes tratados con factor VIII humano de la coagulación deben ser controlados cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y análisis de laboratorio adecuados. Si no se alcanzan los niveles previstos de actividad plasmática de factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se deben realizar pruebas por la presencia de inhibidores del FVIII. En los pacientes con altos niveles de inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en la atención de pacientes con hemofilia A y aquellos con inhibidores del factor VIII. Véase también Reacciones Adversas.

### **Seguridad vírica**

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, análisis de las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir por completo. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados, tales 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).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para virus no encapsulados tal como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

En los pacientes con recepción periódica / repetida de productos de FVIII / FVW derivados del plasma humano se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B).



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Haemate P a un paciente, se debe registrar el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La interacción de FVW y FVIII con otros medicamentos no han sido estudiadas.

### **Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes o solventes.

### **Fertilidad, Embarazo y lactancia**

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

#### ***Hemofilia A***

En base a la aparición poco frecuente de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia clínica sobre el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

#### ***Enfermedad de Von Willebrand***

La situación es diferente en el caso de la Enfermedad de von Willebrand debido a su carácter de herencia autosómica. Las mujeres se ven más afectadas que los hombres debido a riesgos adicionales de sangrado como menstruación, embarazo, parto, nacimiento y complicaciones ginecológicas. En base a la experiencia post-comercialización, puede recomendarse la terapia de sustitución con el VFW en el tratamiento y prevención de hemorragias graves. No se dispone de ensayos clínicos sobre la terapia de sustitución con FVW en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Por lo tanto, FVW y FVIII sólo debe ser usado en el embarazo y la lactancia, solamente si está claramente indicado.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria**

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

### **Reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia post-comercialización.

#### Resumen del perfil de seguridad

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

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas, eventos tromboembólicos y pirexia. Además, los pacientes pueden desarrollar inhibidores contra el FVIII y el FVW.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA.



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con 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 se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

#### 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, o cuando hay presencia de inhibidores o cuando hay implicados cuidados pre o posquirúrgicos, todos los pacientes deben ser controlados para detectar signos de hipervolemia. Además, en aquellos pacientes con grupos sanguíneos A, B y AB debe controlarse para detectar signos de hemólisis intravascular y/o disminución de los valores de hematocrito.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En muy raras ocasiones se ha observado fiebre.

- Trastornos del sistema inmunológico

Se ha observado muy raramente hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o escozor en el sitio de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náusea, inquietud, opresión torácica, taquicardia, sensación de hormigueo, vómitos o respiración dificultosa), que en algunos casos puede progresar a anafilaxis grave (incluyendo shock).

#### ***Enfermedad de Von Willebrand***

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Los pacientes con enfermedad de Von Willebrand, especialmente de 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 precipitan y pueden aparecer al mismo tiempo que las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones anafilácticas deben ser evaluados para detectar la presencia de un inhibidor.

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

- Trastornos vasculares



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.



Muy raramente, existe el riesgo de aparición de eventos trombóticos / tromboembólicos (incluyendo embolismo pulmonar).

En pacientes que reciben productos con FVW, unos niveles plasmáticos excesivos de FVIII:C pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos (ver también Advertencias y Precauciones).

### **Hemofilia A**

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar muy raramente anticuerpos neutralizadores (inhibidores) del factor VIII. Si se desarrollan estos inhibidores, el trastorno se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

La experiencia de ensayos clínicos con Haemate P en pacientes no tratados previamente es muy limitada. Por lo tanto, no se pueden proveer cifras válidas sobre la incidencia de inhibidores específicos clínicamente relevantes.

Para información sobre seguridad respecto a agentes transmisibles, ver sección Advertencias y Precauciones.

#### Presentación de informes de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación de riesgo / beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de atención sanitaria que informen cualquier sospecha de reacción adversa con el uso de Haemate P al Área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **Sobredosis**

No se reportaron síntomas de sobredosis con VFW y FVIII. Sin embargo, no puede excluirse el riesgo de trombosis en el caso de una sobredosis elevada, especialmente con productos que contienen FVW con un elevado contenido de FVIII.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **Presentaciones**

#### **Haemate P 250 UI FVIII/ 600 UI FVW**

1 frasco con polvo liofilizado para inyectable

1 frasco con 5 ml de disolvente

Con o sin:

1 dispositivo de transferencia (Mix2Vial)

1 jeringa descartable x 5 ml

1 aguja para inyección



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

1 dispositivo para perfusión  
2 hisopos con alcohol

#### **Haemate P 500 UI FVIII/ 1200 UI FVW**

1 frasco con polvo liofilizado para inyectable  
1 frasco con 10 ml de disolvente  
Con o sin:  
1 dispositivo de transferencia (Mix2Vial)  
1 jeringa descartable x 10 ml  
1 aguja para inyección  
1 dispositivo para perfusión  
2 hisopos con alcohol

#### **Haemate P 1000 UI FVIII/ 2400 UI FVW**

1 frasco con polvo liofilizado para inyectable  
1 frasco con 15 ml de disolvente  
Con o sin:  
1 dispositivo de transferencia (Mix2Vial)  
1 jeringa descartable x 20 ml  
1 aguja para inyección  
1 dispositivo para perfusión  
2 hisopos con alcohol

#### **Precauciones especiales de conservación**

Conservar Haemate P a una Temperatura de 25 °C.

No congelar. Conservar el envase en el estuche exterior.

Después de la reconstitución, la estabilidad físico-química demostró ser para un tiempo de 8 horas a temperatura ambiente (máx.  $\pm 25^{\circ}$  C). Desde un punto de vista microbiológico y como Haemate P no contiene conservantes, el producto reconstituido se debe usar inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, no almacenar más de 8 horas a temperatura ambiente.

Una vez transferido a la jeringa, debe utilizarse inmediatamente.

#### **¡MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS!**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 38.806

Elaborado por:  
CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Str. 76  
35041 Marburg, Alemania

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Pcia. de Buenos Aires. Argentina

Directora Técnica: María Silvana Lazzari. Farmacéutica



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

Fecha última revisión: 06 junio 2019

  
KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO HAEMATE P

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.12 19:02:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.12 19:02:06 -03:00

## PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Haemate P® 250IU FVIII / 600 IU VWF  
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana  
Expendio bajo receta

### Composición:

Principio Activo:  
Factor VIII de la coagulación humana, 250 UI  
Factor humano de von Willebrand, 600 UI

### Contenido del envase:

**Haemate P 250 UI**

1 frasco con polvo liofilizado para inyectable  
1 frasco con 5 ml de disolvente  
Con o sin:  
1 dispositivo de transferencia (Mix2Vial)  
1 jeringa descartable x 5 ml  
1 aguja para inyección  
1 dispositivo para perfusión  
2 hisopos con alcohol

### Excipiente con efecto conocido:

Sodio:

Haemate P 250UI FVIII/ 600 UI VWF - aproximadamente 113 mmol / l (2,6 mg / ml)

Otros Excipientes:  
Albúmina humana  
Ácido aminoacético  
Cloruro de sodio  
Citrato de sodio

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

**Posología y formas de administración:** véase Prospecto Información para Profesionales.

### Vía de administración:

Polvo y disolvente para solución para inyección o infusión

**No almacenar por encima de los 25° C.**

**No congelar. Mantenga el vial en el envase exterior para protegerlos de la luz.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

**Certificado N°: 38806**

**Elaborado por:**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
35041 Marburg  
Alemania

**Importado por:**

CSL Behring S.A.  
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: María Silvina Lazzari, Farmacéutica.



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

## PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Haemate P® 500IU FVIII / 1200 IU VWF  
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana  
Expendio bajo receta

### Composición:

Principio Activo:  
Factor VIII de la coagulación humana, 500 UI  
Factor humano de von Willebrand, 1200 UI

### Contenido del envase:

#### Haemate P 500 UI

1 frasco con polvo liofilizado para inyectable  
1 frasco con 10 ml de disolvente  
Con o sin:  
1 dispositivo de transferencia (Mix2Vial)  
1 jeringa descartable x 10 ml  
1 aguja para inyección  
1 dispositivo para perfusión  
2 hisopos con alcohol

#### Excipiente con efecto conocido:

Sodio:

Haemate P 500UI FVIII/ 1200 UI VWF - aproximadamente 113 mmol / l (2,6 mg / ml)

Otros Excipientes:  
Albúmina humana  
Ácido aminoacético  
Cloruro de sodio  
Citrato de sodio

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

**Posología y formas de administración:** véase Prospecto Información para Profesionales.

### Vía de administración:

Polvo y disolvente para solución para inyección o infusión


**No almacenar por encima de los 25° C.**

**No congelar. Mantenga el vial en el envase exterior para protegerlos de la luz.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

  
KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

**Certificado N°: 38806**

**Elaborado por:**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
35041 Marburg  
Alemania

**Importado por:**

CSL Behring S.A.  
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Reg.  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.



## PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Haemate P®1000 IU FVIII / 2400 IU VWF  
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana  
Expendio bajo receta

### Composición:

Principio Activo:  
Factor VIII de la coagulación humana, 1000 UI  
Factor humano de von Willebrand, 2400 UI

### Contenido del envase:

#### Haemate P 1000 UI

1 frasco con polvo liofilizado para inyectable  
1 frasco con 15 ml de disolvente  
Con o sin:  
1 dispositivo de transferencia (Mix2Vial)  
1 jeringa descartable x 20 ml  
1 aguja para inyección  
1 dispositivo para perfusión  
2 hisopos con alcohol

#### Excipiente con efecto conocido:

Sodio:  
Haemate P 1000 UI FVIII/ 2400 UI VWF- aproximadamente 150 mmol / l (3,5 mg / ml)

Otros Excipientes:  
Albúmina humana  
Ácido aminoacético  
Cloruro de sodio  
Citrato de sodio

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

**Posología y formas de administración:** véase Prospecto Información para Profesionales.

#### Vía de administración:

Polvo y disolvente para solución para inyección o infusión

**No almacenar por encima de los 25° C.**

**No congelar. Mantenga el vial en el envase exterior para protegerlos de la luz.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento: ...**



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.

**Lote N°: ...**

**Certificado N°: 38806**

**Elaborado por:**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
35041 Marburg  
Alemania

**Importado por:**

CSL Behring S.A.  
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.



KARINA TRAVERSA  
Coordinadora de Asuntos Regulatorios  
Co Directora Técnica  
CSL BEHRING S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** ROTULOS HAEMATE P

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.12 19:02:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.12 19:02:17 -03:00