

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

Parte I B: Resumen de las características del producto

1 Denominación del medicamento

HEMOFIL M 250 UI/500 UI/1000 UI (Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

Baxter, Hyland y Hemofil M son marcas de Baxter International Inc.

2 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio Activo: Factor Antihemofílico (Humano)
Nominalmente
250, 500 ó 1000 UI/vial

Cada vial de Factor Antihemofílico (Humano), se etiqueta con la actividad de Factor Antihemofílico Humano (FAH) expresada en Unidades Internacionales por vial. Esta asignación de potencia está referida al Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud para Concentrado de Factor VIII:C.

Otros componentes:

Después de la reconstitución con 10 ml de diluyente (Agua Esterilizada para Preparaciones Inyectables, F. Eur), el producto reconstituido contiene nominalmente:

Albúmina (Humana) F.Eur.	100 mg/vial
Cloruro sódico F.Eur.	81 mg/vial
Cloruro cálcico 2H ₂ O F.Eur.	5.3 mg/vial
Macrogol 3350 F.Eur	10 mg/vial
Histidina USP	77.5 mg/vial

3 Forma farmacéutica

El Factor Antihemofílico (Humano) es un liofilizado, estéril, no pirogénico, de color blanquecino a amarillento, para inyección intravenosa. Después de su reconstitución con el diluyente (Agua Esterilizada para Preparaciones Inyectables, F. Eur.) el concentrado se administra intravenosamente.

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

4 Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

El Factor Antihemofílico (Humano), Método M, Purificación Monoclonal, está indicado en la deficiencia de Factor VIII congénita para la prevención y control de episodios hemorrágicos. Es esencial identificar que el defecto en la coagulación se debe a deficiencias en Factor VIII.

El producto NO es adecuado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

La siguiente fórmula se puede utilizar para calcular la dosis apropiada necesaria para obtener una respuesta *in vivo* (a) o la respuesta *in vivo* a una dosis dada (b). Estas fórmulas de dosificación se dan para referencia y como guías. La cantidad de Factor VIII que un hemofílico requiere para una hemostasia normal varía con las circunstancias y con el paciente. La dosificación debe determinarse exactamente, según criterio médico, de acuerdo a las circunstancias, condición clínica del paciente, grado de deficiencia de Factor VIII y nivel de Factor VIII que se desea alcanzar.

a) Unidades requeridas = $\text{Peso corporal (Kg)} \times 0.5 \text{ Unid/Kg} \times \text{aumento de Factor VIII deseado (en \% del normal)}$

Ejemplo: $70 \text{ Kg} \times 0.5 \text{ unidades/Kg} \times 50\% = 1750 \text{ unidades}$

b) Aumento de Factor VIII que se espera obtener (en % del normal) =

$$\frac{\text{Unidades administradas}}{\text{peso corporal (Kg)} \times 0.5 \text{ unidades/Kg}}$$

Ejemplo: $\frac{1750 \text{ unidades}}{70 \text{ Kg} \times 0.5 \text{ unidades/Kg}} = 50\%$

El factor de respuesta utilizado en las fórmulas anteriores (una Unidad de Factor VIII por Kg de peso corporal aumenta el nivel de Factor VIII *in vivo* un 2%) procede de un estudio de recuperación *in vivo* y supervivencia de Factor VIII en 56 hemofílicos, con 15 lotes diferentes de Hemofil M inyectados a una dosis nominal de 50 Unidades por Kg de peso corporal. El punto de recuperación promedio más alto por encima de la línea base preinfusión promedio fue de 2.0 unidades/dL por unidad/Kg de peso corporal. La vida media *in vivo* promedio en este estudio es de 14.0 horas.

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

Se requiere que el médico supervise la dosis. Como guía puede seguirse el siguiente plan de dosificación.

Nota: Para calcular los volúmenes de dosificación debe siempre utilizarse la potencia etiquetada tal como aparece en el vial del producto antes que la potencia nominal.

HEMORRAGIA		
Grado de hemorragia	Actividad FAH post-infusión en sangre requerida (en % de la normal o UI/dL de plasma)	Frecuencia de infusión
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral	20-40	Comenzar la infusión cada 12-24 horas durante uno a tres días hasta que el episodio hemorrágico según indique el dolor se resuelva o se logre la curación
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12-24 horas usualmente durante tres días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad
Hemorragias graves, como las debidas a heridas en la cabeza, hemorragia en garganta, dolor abdominal intenso	60-100	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta superar el peligro
CIRUGÍA		
Tipo de operación		
Cirugía menor, incluyendo extracción dental	60-80	Una única infusión junto con terapia antifibrinolítica oral en una hora es suficiente en aproximadamente el 70% de los casos
Cirugía mayor	80-100 (pre- y post- operación)	Repetir la infusión cada 8-24 horas dependiendo de la curación de la herida.

El control cuidadoso de la terapia sustitutiva es especialmente importante en cirugía o en hemorragias con riesgo vital.

Aunque la dosis puede estimarse por los cálculos dados anteriormente se recomienda encarecidamente que, cuando sea posible, se realicen ensayos de laboratorio apropiados incluyendo ensayos de FAH seriados en el plasma del paciente a intervalos necesarios para asegurar que se han alcanzado niveles de FAH adecuados y se mantienen. Si no se alcanzan los niveles esperados de FAH o si la hemorragia no se controla después de dosis aparentemente adecuadas debe sospecharse de la presencia de inhibidor.

Los inhibidores se pueden identificar y cuantificar por ensayos de laboratorio adecuados. Con la determinación cuantitativa se establece el número de unidades de Factor VIII que se neutralizan por ml o por el plasma total calculado del paciente.

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

La dosis final se calcula entonces añadiendo la dosis normal a la cantidad de Factor VIII requerida para neutralizar el inhibidor.

Cuando existen inhibidores, se debe utilizar el ensayo Bethesda para medir el nivel de inhibidor de Factor VIII

4.2.2 Método de administración

La preparación debe ser administrada intravenosamente después de su reconstitución con el diluyente agua para inyección suministrado (ver también las secciones "Reconstitución" e "Inyección"). Debe utilizarse la jeringa de plástico de un sólo uso suministrada con el producto.

Se recomienda que la administración comience dentro de la hora siguiente a su reconstitución. El material reconstituido no debe ser refrigerado. La preparación puede ser administrada a un ritmo de hasta 10 ml por minuto.

Se debe tomar el pulso antes y durante la administración del Hemofil M. Si hubiera un aumento significativo del pulso, al reducir la velocidad de administración o interrumpirla temporalmente, normalmente los síntomas desaparecen pronto.

Reconstitución: Usar técnica aséptica

1) Llevar a temperatura entre 20-30°C los viales de Hemofil M, Factor Antihemofílico (Humano) (concentrado liofilizado) y Agua Esterilizada para Preparaciones Inyectables, F. Eur. (diluyente). Esta temperatura debe ser mantenida hasta que se complete la disolución.

Precaución: cuando se utilice un baño de agua, los tapones y cierres no deben entrar en contacto con el agua.

2) Retirar las cápsulas de los viales de concentrado y diluyente para exponer la porción central de los tapones de goma.

3) Limpiar los tapones con solución germicida.

4) Quitar la cubierta protectora de uno de los extremos de la aguja de doble punta, sin tocar la aguja expuesta. Entonces insertar la aguja a través del tapón del diluyente.

Precaución: para poder recoger completamente el diluyente, la aguja debe ser insertada de forma que únicamente la punta penetre por el septum del tapón.

5) Utilizando la misma técnica descrita anteriormente, retirar la cubierta protectora del otro extremo de la aguja de doble punta. Invertir el vial de diluyente y

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

colocarlo verticalmente sobre el del concentrado, e introducir rápidamente el extremo libre de la aguja en el centro del tapón de goma del vial de concentrado. El vacío existente en el vial de concentrado hará que pase el diluyente.

- 6) Desconectar los dos viales sacando la aguja del vial del concentrado. Girar suavemente hasta que todo el concentrado se haya disuelto. Asegurarse de que el concentrado está totalmente disuelto, de lo contrario el producto activo puede ser retenido por el filtro.

NOTA: No refrigerar después de la reconstitución. Ver **Administración**

Administración: Usar Técnica Aséptica

Administrar a temperatura entre 20-30°C. Hemofil M, Factor Antihemofílico Humano, debe administrarse no más tarde de 1 hora después de su reconstitución. Los productos parenterales deben inspeccionarse por partículas y coloración antes de su administración, en tanto la solución y el envase lo permitan.

- 1) Después de la reconstitución del concentrado descrita anteriormente, conectar la aguja filtro a la jeringa de plástico desechable y tirar del émbolo para introducir aire en la jeringa.
- 2) Introducir la aguja a través del tapón del vial.
- 3) Inyectar aire en el vial y recoger la solución dentro de la jeringa.
- 4) Retirar la jeringa e inyectar la solución intravenosamente a través del equipo de administración. **Ver Ritmo de Administración.**
- 5) Si el paciente va a recibir más de 1 vial de Hemofil M, se puede utilizar la misma jeringa. Sin embargo, tiene que utilizarse una aguja filtro nueva para cada vial de Hemofil M.

Ritmo de administración

Los preparados de Hemofil M, Factor Antihemofílico (Humano) pueden administrarse a un ritmo de hasta 10 ml por minuto sin reacciones significativas.

Se debe determinar el pulso antes y durante la administración de Factor Antihemofílico (Humano). Si se produce un aumento significativo, la reducción del ritmo de administración o la interrupción temporal de la inyección normalmente permite que los síntomas desaparezcan pronto.

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

4.3 **Contraindicaciones**

Una contraindicación podría ser la hipersensibilidad conocida a cualquiera de los constituyentes de la preparación. En particular, la hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón puede ser una contraindicación para el uso de Hemofil M, Factor Antihemofílico (Humano). **Ver advertencias y precauciones especiales de empleo**, a continuación.

4.4 **Advertencias y Precauciones especiales de empleo**

Es esencial identificar si el defecto en la coagulación es debido a una deficiencia en Factor VIII antes de iniciar la administración de Hemofil M, Factor Antihemofílico (Humano). No se puede esperar ningún beneficio de este producto en el tratamiento de otras deficiencias.

Algunos componentes utilizados en el material de acondicionamiento de este producto contienen látex de caucho natural.

Formación de Anticuerpos a la Proteína de Ratón.

Aunque no se han observado reacciones de hipersensibilidad, dado que Hemofil M, Factor Antihemofílico (Humano) contiene cantidades traza de proteína de ratón (menos de 0,1 ng/unidad de actividad FAH), existe la posibilidad de que los pacientes tratados con este producto puedan desarrollar hipersensibilidad a las proteínas de ratón.

Se debe determinar el pulso antes y durante la administración de Factor Antihemofílico (Humano). Si se produce un aumento significativo, la reducción del ritmo de administración o la interrupción temporal de la inyección, normalmente permite que los síntomas desaparezcan pronto.

Información para los pacientes

Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria local, urticaria generalizada, opresión en el pecho, jadeos, hipotensión y anafilaxis, y se les debe recomendar que dejen de utilizar el producto y que se pongan en contacto con su médico si notan estos síntomas.

Ensayos de laboratorio

Aunque la dosis puede estimarse mediante los cálculos presentados en la sección **Posología**, se recomienda especialmente que cuando sea posible, se lleven a cabo los ensayos de laboratorio adecuados sobre el plasma del paciente a intervalos apropiados, para asegurar que se alcanzan y se mantienen los niveles adecuados de FAH. Si no se alcanzan los niveles esperados de FAH en el plasma del paciente o si la hemorragia no

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

se controla después de dosis aparentemente adecuadas, debe sospecharse de la presencia de inhibidor. Mediante los procedimientos de laboratorio apropiados, se puede demostrar la presencia de inhibidor y se puede cuantificar en términos de unidades de FAH neutralizadas por cada ml de plasma o por el volumen total estimado de plasma. Si el inhibidor está a niveles bajos (tales como <10 Unidades Bethesda/ml), después de la administración de unidades suficientes de FAH para neutralizar el inhibidor, las unidades adicionales de FAH, deben conseguir la respuesta esperada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ninguna conocida

4.6 Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Factor Antihemofílico (Humano). Se desconoce si el Factor Antihemofílico (Humano) puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductora. El Factor Antihemofílico (Humano) se deberá administrar a mujeres embarazadas o en período de lactancia solamente si es estrictamente necesario.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No aplicable.

4.8 Efectos adversos

Como en la administración de cualquier proteína, se pueden producir reacciones alérgicas con el uso de preparaciones de factor antihemofílico. Los primeros signos de hipersensibilidad son fiebre, escalofríos, náuseas, urticaria local o generalizada, opresión en el pecho, jadeos, hipotensión y anafilaxis. Los pacientes deben ser advertidos para interrumpir el uso del producto y ponerse en contacto con su médico si notan estos síntomas. Durante la infusión se puede notar ocasionalmente un gusto a almendra o metálico. Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo.

Como con cualquier terapia de sustitución de Factor VIII, se puede producir la formación de inhibidores.

La transmisión de enfermedades infecciosas por transmisión de patógenos de naturaleza desconocida, por ejemplo hepatitis no A no B no puede ser excluida en productos derivados de sangre humana.

Este producto se prepara a partir de grandes mezclas de unidades de plasma humano que han sido individualmente comprobadas como no reactivas al antígeno de superficie de la Hepatitis B mediante ensayo de tercera generación, y negativas a las pruebas de detección de anticuerpos frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1 y

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

VIH-2) y al Virus de la Hepatitis C (VHC) mediante ensayos aprobados por la FDA y que han demostrado tener niveles de alanina aminotransferasa (ALT) que no exceden el doble del límite superior normal.

El proceso de fabricación incluye un paso de inactivación vírica por solvente orgánico (Tributilfosfato) y detergente (Octoxynol 9) diseñado para reducir el riesgo de transmisión de hepatitis y otras infecciones víricas. Como resultado de este proceso y teniendo en cuenta los conocimientos científicos actuales, el riesgo de transmisión del agente causante del Síndrome de Inmunodeficiencia (SIDA) puede ser excluido prácticamente .

4.9 Sobredosificación

No procede

5 Propiedades farmacológicas

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

El producto es un Factor Antihemofílico, derivado de plasma humano, utilizado como terapia sustitutiva en pacientes con Hemofilia A. El modo de acción es idéntico al del FAH endógeno.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Para 56 pacientes con Hemofilia A infundidos con Factor Antihemofílico (Humano), Método M, Purificación Monoclonal, la vida media del FAH era 14.0 ± 4.0 horas. La recuperación media de la actividad de Factor VIII para estos pacientes fue del 101%.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Se ha demostrado que el Factor Antihemofílico (Humano), Método M, Purificación Monoclonal es eficaz en el modelo canino de Hemofilia A Humana, y que el producto puede normalizar un ensayo *in vivo* de capacidad hemostática (ensayo de tiempo de hemorragia cuticular) en este modelo.

6 Datos farmacéuticos

6.1 Relación de excipientes

Albúmina (Humana) F.Eur.
Cloruro sódico F.Eur.
Cloruro cálcico 2H₂O F.Eur.

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

Macrogol 3350 F.Eur
Histidina U.S.P.

6.2 Incompatibilidades

No administrar simultáneamente con otras preparaciones intravenosas

6.3 Periodo de Validez

El producto liofilizado debe almacenarse a 2-8°C hasta un máximo de 24 meses. El producto puede almacenarse a temperatura inferior a 30°C durante 6 meses, a lo largo de ese periodo.

El producto reconstituido debe permanecer durante no más de 1 hora a 25°C.

El producto reconstituido debe administrarse no más tarde de 1 hora después de su reconstitución.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

El producto liofilizado debe almacenarse bajo condiciones de refrigeración (2-8°C). Almacenar protegido de la luz.

El producto reconstituido no debe ser refrigerado.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Hemofil M, Factor Antihemofílico (Humano), se presenta en un vial de 30 ml, de vidrio transparente tipo I F.Eur., para dosis-única con tapón de goma y cápsula protectora de aluminio con tapa de plástico. Cada vial está etiquetado con la potencia en Unidades Internacionales, y se empaqueta junto con una caja de accesorios que contiene 10 ml de Agua Esterilizada para Preparaciones Inyectables, F. Eur (diluyente para la reconstitución), una aguja de doble punta estéril (para transferir el diluyente al vial de Hemofil M), una aguja filtro estéril (para transferir la solución reconstituida a la jeringa), una jeringa de plástico de 10 ml y un miniequipo de infusión estéril.

Están disponibles tres presentaciones con las siguientes potencias:

250 UI/vial	potencia nominal
500 UI/vial	potencia nominal
1000 UI/vial	potencia nominal

6.6. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (en su caso)

Ver **Posología y Método de Administración**

Parte IB: Resumen de las características del producto
Hemofil M 250, 500, 1000 UI
(Factor Antihemofílico Humano, Método M, Purificación Monoclonal)

7. Nombre o razón social y dirección permanente o domicilio sede social del titular de la autorización de comercialización

Baxter, S.A.
C) Gremis 7, 46014 Valencia, España

8. Número de autorización de comercialización

Nº de Registro	58.947	Hemofil M 250 UI
Nº de Registro	58.945	Hemofil M 500 UI
Nº de Registro	58.946	Hemofil M 1000 UI

9. Fecha de aprobación/revisión del Resumen de Características

Opinión del CPMP del 15 de Diciembre de 1993

10. Fecha de la revisión parcial del texto

Resumen de Características del Producto revisado y aprobado por el CPMP (PENDIENTE).