

FICHA TÉCNICA

BERIMATE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250/500/1000 U.I. CON SOLVENTE

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Beriate® 250/500/1000
Liofilizado para Solución Inyectable, con solvente

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene nominalmente:

250 / 500 / 1000 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).

Después de la reconstitución con 2.5 / 5 / 10 ml, Beriate 250 / 500 / 1000 contiene 100 UI / ml de factor VIII.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica media de Beriate es de aproximadamente 400 UI / mg de proteína.

Excipiente con efecto conocido:

Sodio, aproximadamente 100 mmol / l (2.3 mg / ml).

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección o perfusión.

Polvo blanco y solvente transparente, incoloro para solución para inyección / perfusión.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). Deficiencia de factor VIII adquirida.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento debería iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosificación y duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia, y de la condición clínica del paciente.

La cantidad de unidades de factor VIII administrada se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor VIII. La actividad

de factor VIII en plasma se expresa ya sea como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en UI (en relación a un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma).

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

Tratamiento según demanda

El cálculo de la dosificación requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII por aproximadamente 2 % (2 UI / dl) de actividad normal. La dosificación requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x aumento deseado de factor VIII [% o UI / dl] x 0.5.

La cantidad por administrarse y la frecuencia de la administración siempre deberían estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad de factor VIII no debería caer por debajo del nivel dado de actividad plasmática (en % de normal o UI / dl) en el período correspondiente.

Se puede utilizar la siguiente tabla para guiar la dosificación en los episodios hemorrágicos y en la cirugía:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de Factor VIII (% o UI / dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, hemorragia muscular o hemorragia oral	20 - 40	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico esté resuelto, según lo indique el dolor, o hasta que se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante 3 o 4 días o más hasta que se resuelvan el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragias que amenacen la vida	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Menor incluyendo extracción de dientes	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Mayor	80 - 100 (pre- y postoperativo)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta la curación adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII de 30 % a 60 % (UI / dl).

Profilaxis

Para la profilaxis de largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En

algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, podrían ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Durante el curso del tratamiento, se aconseja la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para guiar la dosis por administrarse y la frecuencia de las infusiones repetidas. Especialmente en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores es indispensable un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII). Los pacientes individuales podrían variar en su respuesta a factor VIII, logrando diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Los pacientes deberían ser monitoreados en cuanto al desarrollo de inhibidores a factor VIII.

Véase también la sección 4.4.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de Beriate en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

La dosificación en niños se basa en el peso corporal, y por tanto generalmente se basa sobre los mismos lineamientos que para los adultos. La frecuencia de la administración siempre debe estar orientada a la efectividad clínica en el caso individual. Existe alguna experiencia del tratamiento de niños menores de 6 años (véase la sección 5.1).

Método de administración

Para uso intravenoso.

Reconstituir el producto como se describe en la sección 6.6.

La preparación debería calentarse a temperatura ambiente o corporal antes de su administración. Inyectar o infundir lentamente intravenosamente a una tasa que el paciente encuentre cómoda. Las tasas de inyección o de infusión no deberían superar los 2 ml por minuto.

Observar al paciente por cualquier reacción inmediata. Si sucede cualquier reacción que podría estar relacionada con la administración de Beriate, se debería disminuir la tasa de infusión o se debería detener la infusión, como lo requiera la condición clínica del paciente (véase también la sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes enlistados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones para el uso

Hipersensibilidad

Son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Si ocurren síntomas de hipersensibilidad, se debería aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto medicinal inmediatamente y contactar a su médico. Los pacientes deberían ser informados de los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, erupción cutánea generalizada, sensación de opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se deberían observar los estándares médicos actuales para el tratamiento del shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el manejo de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades de Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto durante los primeros 20 días de exposición. Rara vez, podrían desarrollarse inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (de título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que tienen una historia previa de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a todos los pacientes cuidadosamente en cuanto a ocurrencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

En general, todos los pacientes tratados con factor de coagulación VIII humano deberían ser monitoreados cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores por observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se logran los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si la hemorragia no se controla con una dosificación apropiada, se deberían realizar pruebas para la presencia de inhibidores a FVIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII podría no ser efectiva, y se deberían considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de tales pacientes debería ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de los pacientes con hemofilia A y aquellos con inhibidores de factor VIII. Véase también la sección 4.8.

Beriate contiene hasta 28 mg de sodio por 1000 UI. Ha de ser tomado en consideración por pacientes con una dieta controlada en cuanto a sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándares para evitar las infecciones como resultado de la utilización de productos medicinales preparados de sangre o de plasma humano incluyen la selección de los donadores, examen de las donaciones individuales y de los agrupados de plasma en cuanto a marcadores específicos de infección, y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos cuando se administran productos medicinales preparados de sangre o plasma humano. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de hepatitis B (VHB), y el virus de hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos de hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Generalmente se debería considerar una vacunación apropiada (hepatitis A y hepatitis B) para pacientes que reciben productos de factor VIII derivados de plasma humano de forma regular / repetida.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriate a un paciente se registren el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enlistadas aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han reportado interacciones de productos de factor de coagulación VIII humano con otros productos medicinales.

4.6 Fertilidad, embarazo, y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con factor VIII.

Embarazo y lactancia

En base a la muy poco común ocurrencia de hemofilia A en mujeres, no está disponible experiencia sobre la utilización de factor VIII durante el embarazo y la lactancia

Por lo tanto, el factor VIII debería ser utilizado durante el embarazo y la lactancia únicamente si está claramente indicado.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles.

4.7 Efectos sobre la habilidad para manejar y utilizar maquinaria

Beriate no tiene ninguna influencia sobre la habilidad de manejar y utilizar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Muy rara vez se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que podrían incluir angioedema, sensación de quemazón y de picazón en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, urticaria, hipotensión, letargo, náusea, inquietud, taquicardia, presión en el pecho, cosquilleo, vómito, sibilancia), y en algunos casos podrían progresar a anafilaxis severa (incluyendo shock).

Los pacientes con hemofilia A podrían muy rara vez desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Si ocurren tales inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda que se contacte a un centro especializado de hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia posterior a la comercialización, así como en la literatura científica.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1 / 10$); común ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); poco común ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1 / 100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$); muy raro ($< 1 / 10,000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA	Adverse Reaction	Frequency
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Inhibición de FVIII	Muy raro
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Fiebre	Muy raro
Trastornos del Sistema Inmune	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy raro

Para información sobre seguridad viral, véase la sección 4.4.

Población Pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo, y severidad de las reacciones adversas en niños sean las mismas que en adultos.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Permite un monitoreo continuo del balance de riesgo / beneficio del producto medicinal. Se pide a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacciones.

4.9 Sobredosis

Hasta la fecha no se conocen síntomas de sobredosis con factor de coagulación VIII humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor de coagulación sanguínea VIII
Código ATC: B02BD02

El complejo de factor VIII / factor de von Willebrand consiste de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas.

Cuando se infunden 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 un cofactor para el factor IX activado, acelerando la conversión de factor X a factor X activado. El factor X activado convierte protrombina en trombina. Trombina luego convierte fibrinógeno a fibrina, y se puede formar un coágulo.

La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación de la sangre vinculado al sexo debido a una disminución de los niveles de factor VIII:C y tiene como resultado hemorragia profusa hacia las articulaciones, músculos, u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado del trauma accidental o quirúrgico. Mediante la terapia de reemplazo se aumentan los niveles plasmáticos de factor VIII, permitiendo así una corrección temporal de la deficiencia del factor y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Además de su función como una proteína protectora del factor VIII, von Willebrand media la adhesión de plaquetas a sitios de lesión vascular y desempeña una función en la agregación de plaquetas.

Están disponibles datos sobre el tratamiento de 16 niños de menos de 6 años de edad, y los resultados de eficacia y seguridad clínica obtenidos estuvieron en línea con la experiencia en pacientes de mayor edad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, la actividad de factor VIII disminuye monoexponencialmente o biexponencialmente. La vida media terminal varía entre 5 y 22 horas con un valor medio de aproximadamente 12 horas. El aumento en la actividad de factor VIII después de la administración de 1 UI de factor VIII / kg de peso corporal (recuperación incremental) fue de aproximadamente 2 % con variabilidad entre individuos (1.5 % a 3 %). Se encontró que el tiempo medio de residencia (TMR) era de 17 horas (desviación estándar 5.5 horas), el área media bajo los datos completada mediante extrapolación (ABDC) fue de 0.4 h x kg / ml (desviación estándar 0.2), la depuración media 3 ml / h / kg (desviación estándar 1.5 ml / h / kg).

Población Pediátrica

Hay disponible datos farmacocinéticos limitados en la población pediátrica.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Toxicidad general

No se han realizado estudios toxicológicos con dosificación repetida debido al desarrollo de anticuerpos contra la proteína heteróloga.

Incluso dosis de varias veces la dosificación humana recomendada por kilogramo de peso corporal no muestran ningún efecto tóxico sobre animales de laboratorio.

Las pruebas de la preparación de factor VIII tratada con calor con anticuerpos policlonales precipitantes (conejo) en el ensayo de Ouchterlony y en la prueba pasiva de anafilaxis cutánea en el cobayo no mostraron un cambio en las reacciones inmunológicas, en comparación con la proteína sin tratar.

Mutagenicidad

Ya que la experiencia clínica no proporciona ningún indicio para los efectos tumorigénicos y mutagénicos del factor de coagulación VIII humano, los estudios experimentales, especialmente en especies heterólogas, no se consideran significativos.

6. ESPECIFICACIONES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Glicina, cloruro de calcio, hidróxido de sodio (en cantidades pequeñas) para el ajuste del pH, sacarosa, cloruro de sodio.

Solvente proporcionado: Agua para inyecciones 2.5 ml, 5 ml y 10 ml respectivamente.

6.2 Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales, solventes y diluyentes, excepto aquellos mencionados en la sección 6.1.

6.3 Vida útil

3 años.

La estabilidad de utilización química y física del producto reconstituido se ha demostrado durante 8 horas a 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, el almacenamiento en el vial no debe exceder las 8 horas a temperatura ambiente. Una vez transferido a la jeringa, el producto debe ser usado inmediatamente (véase también la sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar en un refrigerador (2 °C – 8 °C). No congelar. Mantener el contenedor en la caja exterior para protegerlo de la luz.

NO exponer los viales al calor directo. Los viales no deben calentarse por arriba de la temperatura corporal (37 °C).

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

Contenedores Inmediatos

Vial de inyección de vidrio incoloro (250 UI y 500 UI: Tipo I; 1000 UI: Tipo II), sellado bajo vacío con un tapón de goma, tapa de aluminio y disco de plástico.

Presentaciones:

Beriate Liofilizado para Solución Inyectable 250 U.I., con solvente
Beriate Liofilizado para Solución Inyectable 500 U.I., con solvente
Beriate Liofilizado para Solución Inyectable 1000 U.I., con solvente

La caja contiene:

- 1 vial con polvo liofilizado
- 1 vial con el solvente
- 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)
- Set de administración (caja interior):
 - set de venopunción
 - hisopo de alcohol
 - apósito no estéril
 - jeringa desechable

6.6 Precauciones especiales para el desecho y otros manejos

Método de administración

Instrucciones generales

- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Ocasionalmente, pueden aparecer algunas escamas o partículas en el vial. El filtro incluido en el Mix2Vial elimina estas partículas. Esta filtración no afecta los cálculos de dosis. Después de filtrar y extraer (véase abajo), el producto

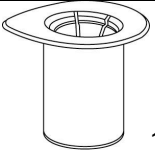
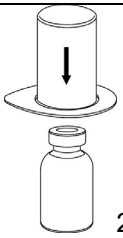

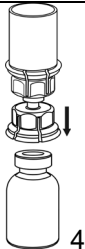
reconstituido en la jeringa debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas suspendidas y decoloración antes de ser administrado. No utilizar soluciones que estén turbias o que contengan residuos cuando estén en la jeringa (depósitos / partículas).

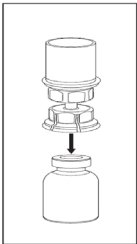
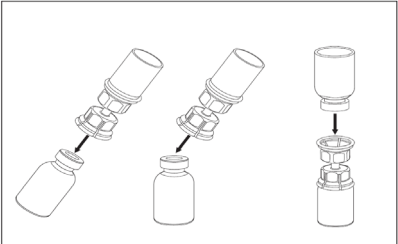
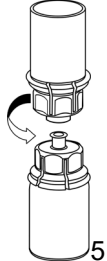

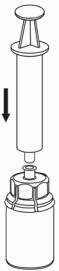
– Una vez que el producto es transferido a la jeringa, debe ser usado inmediatamente. No almacene el producto en la jeringa.

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

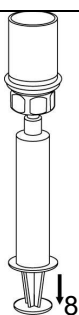

Reconstitución

Llevar el solvente a temperatura ambiente. Asegurar que se retiren las tapas abatibles del producto y del vial de solvente y los tapones sean tratados con una solución antiséptica y se les permita secarse antes de abrir el empaque del Mix2Vial.

 <p>1</p>	<p>11. Abra el empaque del Mix2Vial despegando la tapa. ¡No retire el Mix2Vial del empaque blíster!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Coloque el vial del disolvente (agua para inyecciones) en posición vertical sobre una superficie plana y limpia y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con su empaque blíster y empuje el perforador del extremo del adaptador azul en línea recta hacia abajo a través del centro del tapón del vial del disolvente.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retire cuidadosamente el empaque blíster del equipo Mix2Vial sujetándolo por el borde, y tire verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que sólo retira el empaque blíster, y que el Mix2Vial permanece acoplado al vial de disolvente.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Coloque el vial del producto en posición vertical sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del disolvente con el equipo Mix2Vial acoplado y empuje el perforador del extremo del adaptador transparente en línea recta hacia abajo a través del centro del tapón del vial del producto. El disolvente fluirá automáticamente hacia el interior del vial de producto gracias al vacío dentro del vial de producto.</p> <p>RECUERDE: Cuando conecte el vial de disolvente (agua para inyecciones) al vial de Producto, el vial de disolvente debe estar en la parte superior y todos los componentes deben estar en posición vertical. Si el vial del Producto está en la parte superior o los componentes están conectados en inclinación, el vacío dentro del vial del Producto puede liberarse sin que el disolvente se introduzca en el vial del producto. Si el dispositivo Mix2Vial se utiliza como se describe anteriormente, con el vial de disolvente en la parte superior al conectarse con el vial del Producto y con todos los componentes en posición vertical, el disolvente (agua para</p>

	<p>inyecciones) debe ser aspirado rápidamente hacia el vial del Producto.</p> <p>CORRECTO</p>  <p>INCORRECTO</p> 
 <p>5</p>	<p>5. Con una mano, sujete el lado del equipo Mix2Vial correspondiente al producto y con la otra mano sujete el lado del disolvente y desenrosque, en sentido contrario a las manecillas del reloj, el equipo de forma cuidadosa en dos piezas. 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 disuelva completamente. No agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Introduzca aire en una jeringa estéril vacía. Con el vial del producto en posición vertical, conecte la jeringa al sistema Luer Lock del Mix2Vial enroscando en sentido de las manecillas del reloj. Inyecte aire dentro del vial del producto.</p>

Extracción y aplicación

	<p>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 el émbolo hacia atrás.</p>
	<p>9. Ahora que la solución ha sido transferida a la jeringa, sostenga firmemente el cuerpo de la misma (manteniendo el émbolo de la jeringa boca abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario a las manecillas del reloj.</p>

Para la inyección de Beriate se recomienda la utilización de jeringas desechables de plástico, ya que las superficies de vidrio esmerilado de las jeringas completamente de vidrio tienden a atorarse con soluciones de este tipo.

Administrar la solución lentamente intravenosamente (véase la sección 4.2), cuidando asegurar que no entre sangre alguna a la jeringa llena de producto.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desperdicio debería desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B-1344 Beriate Liofilizado para Solución Inyectable 250 U.I., con solvente
B-1345 Beriate Liofilizado para Solución Inyectable 500 U.I., con solvente
B-1343 Beriate Liofilizado para Solución Inyectable 1000 U.I., con solvente

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

14 de Noviembre de 2011/14 de Noviembre de 2016

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Fecha de la última revisión: Agosto de 2019