

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principios Activos: Factor VIII de la coagulación humana/ Factor de von Willebrand Humano

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII¹ y 190 UI de factor de von Willebrand humano² (VWF: RCo).

Después de la reconstitución de Immunate 250 UI de FVIII/ 190 UI de VWF contiene aproximadamente 50 UI/ml del factor VIII de la coagulación humana y 38 UI/ml de factor de von Willebrand humano.

La potencia del factor VIII (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Immunate es de 70 ± 30 UI de FVIII/mg de³. La potencia del VWF (UI) se determina usando el ensayo del cofactor de ristocetina de la Farmacopea Europea (VWF: RCo).

Producido a partir del plasma de donantes humanos.

Excipientes con efecto conocido:

1 vial contiene aproximadamente 19,6 mg de sodio.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para inyección.

Polvo blanco o amarillo pálido o sólido friable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con deficiencia del factor VIII congénita (hemofilia A) o adquirida.

¹ La potencia del FVIII se determinó frente al Estándar Internacional de la OMS para Concentrados de FVIII.

² La actividad del cofactor de ristocetina del factor de von Willebrand humano se determinó frente al Estándar Internacional de la OMS para el Factor de von Willebrand, Concentrado.

³ sin estabilizador (albúmina); La actividad específica máxima en una proporción de 1:1 de la actividad del factor VIII con respecto al antígeno del factor von Willebrand es de 100 UI de factor VIII por mg de proteína.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Tratamiento del sangrado en pacientes con enfermedad de von Willebrand con deficiencia del factor VIII, si no se dispone de una preparación específica eficaz contra la enfermedad de von Willebrand, y cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) solo es ineficaz o está contraindicado.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Posología

Dosis en la Hemofilia A

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión del sangrado y de la afección clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII es equivalente a esa cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0,5$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la eficacia clínica en el caso individual.

Hemorragias y Cirugía

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

La siguiente tabla se puede utilizar para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% de lo normal) (UI/dl)	Frecuencia de las Dosis (horas)/ Duración de la Terapia (días)
Hemorragia		

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Hemartrosis precoz, sangrado muscular o hemorragia oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Por lo menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, sangrado muscular o hematoma más extensos	30 – 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda
Hemorragias que ponen en riesgo la vida	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo la extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posquirúrgico)	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego continuar con la terapia durante por lo menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben adaptar a la respuesta clínica en el caso individual. Bajo ciertas circunstancias (por ejemplo, la presencia de un inhibidor de título bajo) pueden ser necesarias dosis mayores que las calculadas utilizando la fórmula.

Durante el tratamiento, se recomienda la determinación adecuada de los niveles de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de perfusiones repetidas. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un monitoreo preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de la coagulación (actividad del factor VIII en plasma). Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo cual demuestra diferentes vidas medias y recuperaciones.

Población pediátrica

El producto se debe usar con precaución en niños menores de 6 años de edad, que tienen una exposición limitada a los productos de factor VIII, dado que para este grupo de pacientes hay datos clínicos limitados disponibles.

Profilaxis a largo plazo

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa, las dosis habituales 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, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Posología en la enfermedad de von Willebrand

La terapia de reemplazo con Immunate para controlar las hemorragias sigue los lineamientos dados para la hemofilia A.

Dado que Immunate contiene una cantidad relativamente alta de factor VIII en relación con el vWF, el médico tratante debe tener conocimiento de que el tratamiento continuo puede causar un aumento excesivo de factor VIII:C, lo cual puede conducir a un mayor riesgo de trombosis.

Método de administración

Uso intravenoso.

Immunate se debe administrar lentamente por vía intravenosa. La velocidad máxima de perfusión no debe exceder los 2 ml por minuto.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del producto medicinal antes de la administración, véase la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Hipersensibilidad

Con Immunate las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que discontinúen el uso del producto medicinal de inmediato y se pongan en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, incluidas urticaria, urticaria generalizada, erupción cutánea, enrojecimiento, prurito, edema (incluido el edema de cara y párpados), opresión en el pecho, sibilancias, disnea, dolor en el pecho, taquicardia, hipotensión y anafilaxia hasta shock alérgico. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

Pacientes con Hemofilia A

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores en general son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la severidad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

de los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, se pueden desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores se han observado casos de inhibidores recurrentes (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de título bajo que están presentes de manera transitoria o permanecen de forma permanente bajos, lo cual representa un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de título alto.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y análisis de laboratorio apropiados. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba para detectar la presencia de inhibidores contra el factor VIII. En pacientes con altos niveles del inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el manejo de la hemofilia y de los inhibidores del factor VIII.

Pacientes con enfermedad de von Willebrand

Inhibidores

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad de VWF: RCo, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si existe un inhibidor contra el factor de von Willebrand. En pacientes con niveles altos de inhibidores, la terapia con factor de von Willebrand puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Eventos trombóticos

Existe el riesgo de aparición de eventos trombóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos tempranos de trombosis. Se debe instituir la profilaxis contra el tromboembolismo venoso, de acuerdo con las recomendaciones actuales. Dado que Immunate contiene una cantidad relativamente alta de factor VIII en relación con el VWF, el médico tratante debe ser consciente de que el tratamiento continuo puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En los pacientes que reciben Immunate, se deben monitorear los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII: C, que pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

Dado que la cantidad de sodio en la dosis diaria máxima puede exceder los 200 mg se debe tener en cuenta en personas con una dieta baja en sodio.

El producto se debe usar con precaución en niños menores de 6 años de edad, que tienen una exposición limitada a los productos de factor VIII, dado que hay datos clínicos limitados disponibles para este grupo de pacientes.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/ eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no se puede excluir por completo. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas tomadas 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 tomadas pueden tener un valor limitado contra los virus no encapsulados tal como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

En el caso de los pacientes que reciben regularmente/ de forma repetida productos de factor VIII derivados de plasma humano se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B).

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

Immunate contiene isoaglutininas del grupo sanguíneo (anti-A y anti-B). En pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB, la hemólisis se puede producir después de la administración repetitiva a intervalos cortos o después de la administración de dosis muy grandes.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Con Immunate no se han realizado estudios de interacción.

No se han informado interacciones de los productos del factor VIII de la coagulación humana con otros productos medicinales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Con factor VIII no se han realizado estudios de reproducción en animales. Debido a la rara aparición de hemofilia A en mujeres, no se cuenta con experiencia sobre el uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, Immunate se debe usar durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado.

Consulte la sección 4.4 para obtener información sobre la infección por parvovirus B19.

No se han establecido los efectos de Immunate sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

No se dispone de información sobre los efectos de Immunate sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

Posibles efectos indeseables con productos de factor VIII derivados del plasma humano:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, erupción cutánea, cefalea, urticaria, prurito, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). Se debe aconsejar a los pacientes que si estos síntomas se presentan se pongan en contacto con su médico (véase la sección 4.4).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) se puede producir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Immunate. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente los pacientes de tipo 3, muy raramente pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer en estrecha asociación con reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan una reacción anafiláctica 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.

Se puede producir hemólisis después de la administración de grandes dosis a pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles, véase la sección 4.4.

Efectos indeseables basados en informes de ensayos clínicos y en la experiencia después de la comercialización de Immunate:

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido) del MedDRA.

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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Clasificación Estándar por Órganos y Sistemas del MedDRA	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Poco frecuente ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente (PTP) ² Muy frecuente (PUP) ²
	Coagulopatía	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	No conocida
	Parestesia	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	No conocida
	Cefalea	No conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	No conocida
Trastornos cardíacos	Taquicardia	No conocida
	Palpitaciones	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	No conocida
	Enrojecimiento	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Palidez	No conocida
	Disnea	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Tos	No conocida
	Vómitos	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Náuseas	No conocida
	Urticaria	No conocida
	Erupción cutánea (incluyendo erupción cutánea eritematosa y papular)	No conocida
	Prurito	No conocida
	Eritema	No conocida
	Hiperhidrosis	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Neurodermatitis	No conocida
	Mialgia	No conocida
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho	No conocida
	Malestar en el pecho	No conocida
	Edema (incluyendo edema periférico, de párpados y facial)	No conocida
	Pirexia	No conocida
	Escalofríos	No conocida
	Reacciones en el lugar de la inyección (incluido ardor)	No conocida

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

	Dolor	No conocida
--	-------	-------------

¹ Una reacción de hipersensibilidad en 329 perfusiones en un ensayo clínico en 5 pacientes.

² La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Presentación de informes de sospechas de reacciones adversas

Es importante la presentación de informes de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Permite el monitoreo continuo del balance de beneficio/ riesgo del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de atención sanitaria que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de presentación de informes.

4.9 Sobredosis

No se ha informado ningún caso de sobredosis.

Se pueden producir eventos tromboembólicos. Véase la sección 4.4.

La hemólisis se puede producir en pacientes con grupo sanguíneo A, B o AB. Véase la sección 4.4.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades de farmacodinamia

Grupo Farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor von Willebrand y factor VIII de la coagulación en combinación. Código ATC: B02BD06.

El complejo de factor VIII/ factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se administra por perfusión 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 del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina luego convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario relacionado con el sexo de la coagulación de la sangre debido a la disminución de los niveles de factor VIII:C y produce un sangrado profuso en las articulaciones, los músculos y los órganos internos, ya sea de forma espontánea o como consecuencia de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante la terapia de reemplazo, se incrementan los niveles plasmáticos de factor VIII, lo cual permite una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias al sangrado.

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

5.2 Propiedades de farmacocinética

Todos los parámetros de farmacocinética de Immunate se midieron en sujetos con Hemofilia A severa (nivel de factor VIII \leq 1%). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando un ensayo cromogénico de FVIII. Los parámetros de farmacocinética derivados de un estudio cruzado de Immunate en 18 pacientes mayores de 12 años de edad tratados previamente se enumeran en la tabla que figura a continuación.

Resumen de los parámetros de farmacocinética de Immunate en 18 pacientes con Hemofilia A severa (dosis = 50 UI/kg):

Parámetro	Media	DE	Mediana	IC del 90 %
	AUC _{0-∞} ([UIxh]/ml)	12,2	3,1	12,4
C _{máx} (UI/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8 a 1,0
T _{máx} (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 a 0,3
Vida Media Terminal (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 a 15,3
Depuración (ml/h)	283	146	232	199 a 254
Tiempo medio de residencia (h)	15,3	3,6	15,3	12,1 a 17,2
V _{ss} (ml)	4166	2021	3613	2815 a 4034
Recuperación Incremental ([UI/ml]/[UI/kg])	0,020	0,006	0,019	0,016 a 0,020

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

5.3 Datos preclínicos de seguridad

El factor VIII de la coagulación de la sangre humana contenido en Immunate es un componente normal del plasma humano y actúa como el factor VIII endógeno.

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local e inmunogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Albúmina humana
Glicina
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Clorhidrato de lisina
Cloruro de calcio

Disolvente:

Agua Esterilizada para Inyecciones

6.2 Incompatibilidades

Este producto medicinal no se debe mezclar con otros productos medicinales, excepto los mencionados en la sección 6.6.

Solo se deben utilizar los equipos de perfusión proporcionados dado que la falla del tratamiento se puede producir debido a la adsorción del factor VIII de la coagulación humano en las superficies internas de algunos equipos de perfusión.

6.3 Vida útil

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 3 horas a temperatura ambiente. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana (condiciones asépticas controladas y validadas), el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario. El producto reconstituido no se debe volver a colocar en el refrigerador.

Durante la vida útil, el producto se puede mantener a temperatura ambiente (hasta 25° C) durante un período único que no exceda los 6 meses. Registre el período de almacenamiento a temperatura ambiente en el envase del producto. Al final de este período, el producto no se debe volver a colocar en el refrigerador, sino que se debe utilizar de inmediato o se debe desechar.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar y transportar refrigerado (2° C - 8° C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del producto medicinal, véase la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el polvo como el disolvente se proveen en viales de vidrio de dosis única, EP (polvo: hidrolítico tipo II; disolvente: hidrolítico tipo I) cerrado con tapones de caucho butílico, EP.

Cada envase contiene:

- 1 vial de Immunate 250 UI de FVIII/190 UI de VWF
- 1 vial con 5 ml de Agua Esterilizada para Inyecciones
- 1 dispositivo Mix2Vial con filtro en línea
- 2 pares de hisopos con alcohol
- 1 jeringa desechable de 10 ml
- 1 aguja desechable de 25 G
- 1 conjunto de administración aguja mariposa 25 G

Tamaño del envase: 1 x 250 UI de FVIII/190 UI de VWF

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la reconstitución, utilice solo el conjunto de administración proporcionado en el envase. Immunate se debe reconstituir inmediatamente antes de la administración dado que la preparación no contiene conservantes.

El producto medicinal reconstituido se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No se deben utilizar soluciones de productos reconstituidos que estén turbias o que tengan depósitos.

Es aconsejable lavar los dispositivos de acceso venoso implantados con solución salina isotónica antes y después de la perfusión de Immunate.

Reconstitución del polvo para preparar una solución para inyecciones


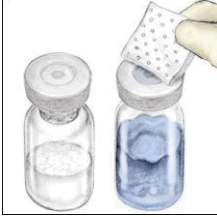
- **Prepare** una superficie plana limpia y reúna todos los materiales que necesitará para la perfusión.
- **Cada envase contiene:**
 - 1 vial de IMMUNATE CON 250 UI DE FVIII/190 UI DE VWF 1 vial
 - 1 vial con 5 ml de Agua Esterilizada para Inyecciones
 - 1 dispositivo de transferencia Mix2Vial con filtro en línea
 - 2 pares de hisopos con Alcohol
 - 1 jeringa desechable de 10 ml
 - 1 Aguja desechable de 25 G
 - 1 conjunto de administración aguja mariposa 25 G

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

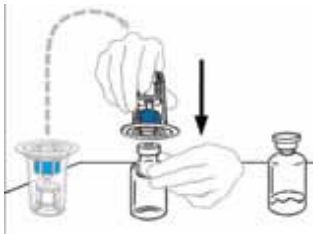
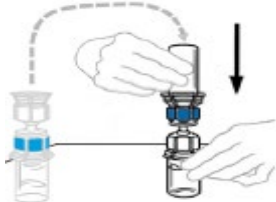
- **Suministros necesarios para completar la perfusión**
 - Torniquete para colocación IV
 - Enjuague precargado con salina normal
 - Cinta adhesiva
- **Verifique** la dosis y la fecha de vencimiento del (de los) vial(es) y no los use si están vencidos.
- **Permita** que todos los viales alcancen la temperatura ambiente antes de continuar.

¡Utilice una técnica aséptica!

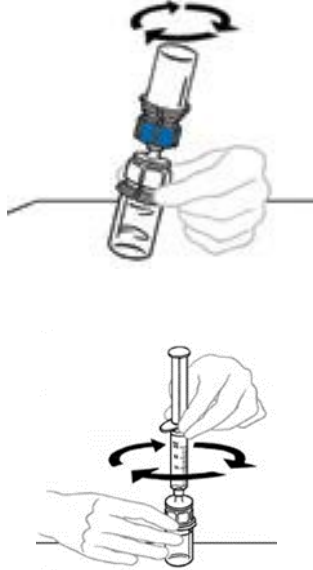

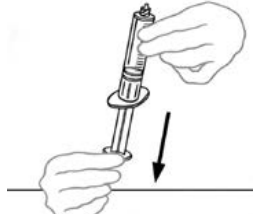
- **Lávese** las manos y deje que se sequen.
 - **Colóquese** guantes según las indicaciones de su profesional de atención sanitaria.
 - **Abra** los suministros como lo muestra su profesional de atención sanitaria.

	Pasos	
1	<ul style="list-style-type: none"> • Retire las tapas de los viales de polvo y solvente IMMUNATE para exponer el centro de los tapones de goma. 	
2	<ul style="list-style-type: none"> • Desinfecte cada tapón con un hisopo con alcohol estéril por separado (u otra solución estéril adecuada sugerida por su médico o centro de tratamiento de la hemofilia) limpiando el tapón durante varios segundos. • Permita que el tapón de goma se seque. • Coloque los viales en una superficie plana. 	
3	<ul style="list-style-type: none"> • Abra el envase del dispositivo Mix2Vial despegando completamente la tapa, sin tocar el interior del envase. • No retire el dispositivo Mix2Vial del envase. • No toque las puntas de plástico azules. 	


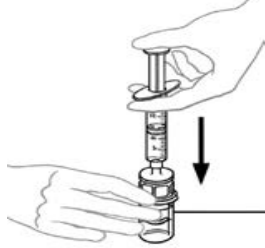
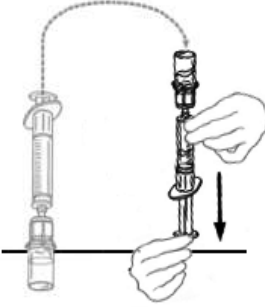

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

<p>4</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sostenga el vial del disolvente sobre la superficie de trabajo plana. Con la otra mano, tome el dispositivo Mix2Vial de su envase de plástico. Dé vuelta el dispositivo y colóquelo sobre la parte superior del vial de disolvente. • Empuje firmemente la punta de plástico azul del dispositivo en el centro del tapón del vial de disolvente presionando hacia abajo hasta que el dispositivo encaje en su lugar. • Sujete el envase por el borde y levántelo del dispositivo Mix2Vial. Tenga cuidado de no tocar la punta de plástico transparente. El vial del disolvente ahora tiene conectado el dispositivo Mix2Vial y está listo para conectarse al polvo de IMMUNATE. 	
<p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para conectar el vial del disolvente al vial de IMMUNATE, de vueltas el vial de disolvente y colóquelo encima del vial que contiene polvo de IMMUNATE. • Inserte completamente la punta de plástico transparente en el tapón del vial de IMMUNATE presionando firmemente hacia abajo hasta que el dispositivo encaje en su lugar. Esto se debe hacer de inmediato para mantener el líquido libre de gérmenes. El disolvente fluirá hacia el vial de IMMUNATE por vacío. • Verifique que se haya transferido todo el disolvente. No lo utilice si se ha perdido el vacío y el disolvente no fluye hacia el vial de IMMUNATE. 	

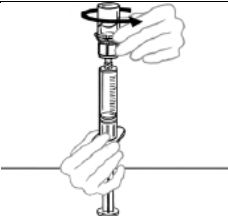
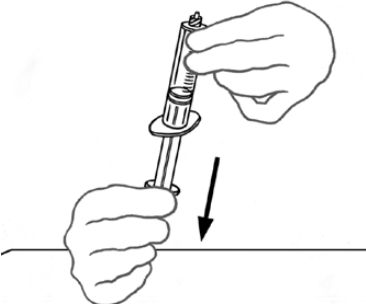
IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

<p>6</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Agite suavemente y continuamente los viales conectados o permita que el producto reconstituido repose durante 5 minutos y luego gire suavemente para asegurarse de que el polvo se haya disuelto por completo. • NO AGITAR EL CONTENIDO DEL VIAL. NO INVIERTA EL VIAL DE POLVO HASTA QUE ESTÉ LISTO PARA RETIRAR CONTENIDO. Sacudir afectará negativamente al producto. • No refrigerar después de la reconstitución. 	
<p>7</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Desconecte los dos lados del Mix2Vial entre sí sosteniendo el lado de plástico transparente del dispositivo Mix2Vial conectado al vial de IMMUNATE con una mano y el lado de plástico azul del dispositivo Mix2Vial conectado al vial del disolvente con la otra mano. • Gire el lado de plástico azul en sentido antihorario y separe suavemente los dos viales. • No toque el extremo del conector de plástico conectado al vial de IMMUNATE que contiene el producto disuelto. • Coloque el vial de IMMUNATE sobre una superficie de trabajo plana. Deseche el vial de disolvente vacío. • El Mix2Vial está diseñado para un solo uso con un solo vial de IMMUNATE y el disolvente. 	
<p>8</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Introduzca el aire en la jeringa de plástico vacía, estéril y desechable tirando hacia atrás del émbolo. • La cantidad de aire debe ser igual a la cantidad de IMMUNATE reconstituido que extraerá del vial. 	<p>No toque la punta de la jeringa</p> 


IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

9	<ul style="list-style-type: none"> • Deje el vial de IMMUNATE (que contiene el producto reconstituido) sobre su superficie de trabajo plana. • Conecte la jeringa conectándola al conector de plástico transparente del adaptador Mix2Vial. 	
10	<ul style="list-style-type: none"> • Sostenga el vial con una mano y utilice la otra mano para empujar lentamente todo el aire de la jeringa hacia el vial. 	
11	<ul style="list-style-type: none"> • Dé vuelta la jeringa conectada y el vial de IMMUNATE para que el vial quede hacia arriba. Asegúrese de mantener presionado el émbolo de la jeringa. • Introduzca IMMUNATE en la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás. • La cantidad requerida de IMMUNATE no se introducirá en la jeringa si no se introduce todo el aire en el vial. 	
12	<ul style="list-style-type: none"> • No empuje y tire de la solución hacia adelante y hacia atrás entre la jeringa y el vial, dado que podría dañar el producto IMMUNATE. • Deje la jeringa unida al vial y colóquela sobre la superficie plana. • Desconecte la jeringa cuando esté listo para la perfusión. • Inspeccione la jeringa visualmente para partículas; la solución debe ser transparente e incolora. • Si se observan escamas o partículas, estas escamas y partículas se eliminan completamente mediante el filtro en línea del dispositivo Mix2Vial y la potencia etiquetada no se reducirá. 	

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

13	<p>Si necesita más de un vial de IMMUNATE para compensar su dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deje la jeringa unida al vial hasta que prepare un vial adicional. • Utilice los pasos de reconstitución anteriores (2 a 8) para preparar los viales adicionales de IMMUNATE utilizando un dispositivo Mix2Vial nuevo para cada vial. 	
14	<ul style="list-style-type: none"> • El contenido de dos viales se puede extraer en una sola jeringa. • Tire del émbolo hacia atrás para introducir el aire de la jeringa que contiene el primer vial de IMMUNATE reconstituido. La cantidad de aire agregado debe ser igual a la cantidad de IMMUNATE reconstituido que extraerá del segundo vial. No toque el conector expuesto. • NOTA: Al introducir aire en un segundo vial de IMMUNATE para que se coloque en una jeringa, oriente el vial y la jeringa conectada con el vial en la parte superior. • Después de la reconstitución, la solución preparada se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas grandes y cambios en la coloración antes de la administración. Aún puede ver algunas partículas pequeñas. El filtro en línea del dispositivo Mix2Vial eliminará las partículas y la potencia etiquetada no se reducirá. • No administre si se observan partículas, cambios en la coloración o turbidez y póngase en contacto con el servicio al cliente. • Administre IMMUNATE a temperatura ambiente dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución. 	
<p>Administración: ¡Use una técnica aséptica!</p>		
15	<p>Lávese las manos y deje que se sequen, colóquese guantes, según las indicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seleccione un sitio de perfusión según las indicaciones de su profesional de atención médica. • Rote los sitios de perfusión según las 	

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

<p>16</p>	<p>indicaciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conecte la aguja de perfusión de 25 g a una jeringa que contenga solución salina normal. Para mayor comodidad, se prefiere un conjunto de perfusión alado (mariposa). Apunte la aguja hacia arriba y elimine las burbujas de aire golpeando suavemente la jeringa con su dedo y empujando lenta y cuidadosamente el aire fuera de la jeringa y de la aguja. • Coloque el torniquete según lo recomendado por su profesional de atención médica. • Limpie el sitio de inyección previsto con un hisopo con alcohol estéril (u otra solución estéril adecuada sugerida por su médico o centro de tratamiento de la hemofilia), espere hasta que la piel se seque. <p>Inserte y asegure la aguja en la vena, según las indicaciones de su profesional de atención médica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Libere el torniquete y enjuague el conjunto de agujas IV (mariposa) con solución salina normal para verificar si la colocación de la aguja es correcta. Si no tiene éxito, repita los pasos según las indicaciones de su profesional de atención médica. • Retire la jeringa con solución salina y coloque la jeringa llena de IMMUNATE. • Perfundir lentamente IMMUNATE. No perfundir más rápido que 2 ml por minuto. • Desconecte la jeringa vacía. Si su dosis requiere múltiples jeringas, coloque y administre cada jeringa adicional de IMMUNATE de una por vez. 	
<p>17</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No retire la aguja mariposa hasta que se hayan perfundido todas las jeringas y no toque el puerto Luer que se conecta a la jeringa. • Retire la jeringa vacía y coloque una jeringa precargada con solución salina normal y empuje 	

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

	<p>lentamente para asegurar que se administre toda la dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire la cinta, si está presente, de las alas. De vuelta el protector de seguridad hacia la aguja. Sujete el ala con su pulgar sobre la cubierta y su dedo índice debajo del ala. • Retire completamente la aguja del sitio de punción y aplique presión digital en el sitio utilizando una gasa estéril. Mientras mantiene el mismo agarre en el dispositivo, active la función de seguridad realizando. <ul style="list-style-type: none"> – Método recomendado (con una sola mano): Deslice su pulgar hacia adelante sobre la cubierta mientras aprieta su dedo y su pulgar juntos (o presione la cubierta de seguridad contra una superficie dura, como una mesita de noche) hasta que se escuche un clic audible y se confirme visualmente que la función de seguridad está activada. <p>Precaución: La aguja se debe colocar con cuidado y firmeza en la posición de bloqueo de la cubierta de seguridad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No intente desactivar el dispositivo de seguridad separando la aguja de la cubierta de seguridad. • Deseche las agujas y los materiales usados siguiendo las políticas y procedimientos de su instalación, así como las regulaciones federales y locales para el desecho de agujas. • No deseche estos suministros en la basura doméstica común. 	
--	--	--

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

18	<p>Importante:</p> <ul style="list-style-type: none">• Si tiene algún problema póngase en contacto con su proveedor de atención médica o con el centro local de tratamiento de la hemofilia.• Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar de conformidad con los requisitos locales.• Se debe documentar la administración de IMMUNATE y registrar el número de lote. A cada vial se le adjunta una etiqueta de documentación desmontable.	
----	--	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principios Activos: Factor VIII de la coagulación humana/ Factor de von Willebrand Humano

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII¹ y 375 UI de factor de von Willebrand humano² (VWF: RCo).

Después de la reconstitución de Immunate 500 UI de FVIII/ 375 UI de VWF contiene aproximadamente 100 UI/ml del factor VIII de la coagulación humana y 75 UI/ml de factor de von Willebrand humano.

La potencia del factor VIII (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Immunate es de 70 ± 30 UI de FVIII/mg de³. La potencia del VWF (UI) se determina usando el ensayo del cofactor de ristocetina de la Farmacopea Europea (VWF: RCo).

Producido a partir del plasma de donantes humanos.

Excipientes con efecto conocido:

1 vial contiene aproximadamente 19,6 mg de sodio.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para inyección.

Polvo blanco o amarillo pálido o sólido friable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con deficiencia del factor VIII congénita (hemofilia A) o adquirida.

Tratamiento del sangrado en pacientes con enfermedad de von Willebrand con deficiencia del factor VIII, si no se dispone de una preparación específica eficaz contra la enfermedad

¹ La potencia del FVIII se determinó frente al Estándar Internacional de la OMS para Concentrados de FVIII.

² La actividad del cofactor de ristocetina del factor de von Willebrand humano se determinó frente al Estándar Internacional de la OMS para el Factor de von Willebrand, Concentrado.

³ sin estabilizador (albúmina); La actividad específica máxima en una proporción de 1:1 de la actividad del factor VIII con respecto al antígeno del factor von Willebrand es de 100 UI de factor VIII por mg de proteína.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

de von Willebrand, y cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) solo es ineficaz o está contraindicado.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Posología

Dosis en la Hemofilia A

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión del sangrado y de la afección clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII es equivalente a esa cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0,5$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la eficacia clínica en el caso individual.

Hemorragias y Cirugía

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

La siguiente tabla se puede utilizar para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% de lo normal) (UI/dl)	Frecuencia de las Dosis (horas)/ Duración de la Terapia (días)
Hemorragia		

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Hemartrosis precoz, sangrado muscular o hemorragia oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Por lo menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, sangrado muscular o hematoma más extensos	30 – 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda
Hemorragias que ponen en riesgo la vida	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo la extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posquirúrgico)	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego continuar con la terapia durante por lo menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben adaptar a la respuesta clínica en el caso individual. Bajo ciertas circunstancias (por ejemplo, la presencia de un inhibidor de título bajo) pueden ser necesarias dosis mayores que las calculadas utilizando la fórmula.

Durante el tratamiento, se recomienda la determinación adecuada de los niveles de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de perfusiones repetidas. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un monitoreo preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de la coagulación (actividad del factor VIII en plasma). Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo cual demuestra diferentes vidas medias y recuperaciones.

Población pediátrica

El producto se debe usar con precaución en niños menores de 6 años de edad, que tienen una exposición limitada a los productos de factor VIII, dado que para este grupo de pacientes hay datos clínicos limitados disponibles.

Profilaxis a largo plazo

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa, las dosis habituales 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, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Posología en la enfermedad de von Willebrand

La terapia de reemplazo con Immunate para controlar las hemorragias sigue los lineamientos dados para la hemofilia A.

Dado que Immunate contiene una cantidad relativamente alta de factor VIII en relación con el vWF, el médico tratante debe tener conocimiento de que el tratamiento continuo puede causar un aumento excesivo de factor VIII:C, lo cual puede conducir a un mayor riesgo de trombosis.

Método de administración

Uso intravenoso.

Immunate se debe administrar lentamente por vía intravenosa. La velocidad máxima de perfusión no debe exceder los 2 ml por minuto.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del producto medicinal antes de la administración, véase la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Hipersensibilidad

Con Immunate las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que discontinúen el uso del producto medicinal de inmediato y se pongan en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, incluidas urticaria, urticaria generalizada, erupción cutánea, enrojecimiento, prurito, edema (incluido el edema de cara y párpados), opresión en el pecho, sibilancias, disnea, dolor en el pecho, taquicardia, hipotensión y anafilaxia hasta shock alérgico. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

Pacientes con Hemofilia A

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores en general son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la severidad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

de los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, se pueden desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores se han observado casos de inhibidores recurrentes (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de título bajo que están presentes de manera transitoria o permanecen de forma permanente bajos, lo cual representa un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de título alto.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y análisis de laboratorio apropiados. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba para detectar la presencia de inhibidores contra el factor VIII. En pacientes con altos niveles del inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el manejo de la hemofilia y de los inhibidores del factor VIII.

Pacientes con enfermedad de von Willebrand

Inhibidores

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad de VWF: RCo, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si existe un inhibidor contra el factor de von Willebrand. En pacientes con niveles altos de inhibidores, la terapia con factor de von Willebrand puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Eventos trombóticos

Existe el riesgo de aparición de eventos trombóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos tempranos de trombosis. Se debe instituir la profilaxis contra el tromboembolismo venoso, de acuerdo con las recomendaciones actuales. Dado que Immunate contiene una cantidad relativamente alta de factor VIII en relación con el VWF, el médico tratante debe ser consciente de que el tratamiento continuo puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En los pacientes que reciben Immunate, se deben monitorear los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII: C, que pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

Dado que la cantidad de sodio en la dosis diaria máxima puede exceder los 200 mg se debe tener en cuenta en personas con una dieta baja en sodio.

El producto se debe usar con precaución en niños menores de 6 años de edad, que tienen una exposición limitada a los productos de factor VIII, dado que hay datos clínicos limitados disponibles para este grupo de pacientes.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/ eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no se puede excluir por completo. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas tomadas 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 tomadas pueden tener un valor limitado contra los virus no encapsulados tal como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

En el caso de los pacientes que reciben regularmente/ de forma repetida productos de factor VIII derivados de plasma humano se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B).

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

Immunate contiene isoaglutininas del grupo sanguíneo (anti-A y anti-B). En pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB, la hemólisis se puede producir después de la administración repetitiva a intervalos cortos o después de la administración de dosis muy grandes.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Con Immunate no se han realizado estudios de interacción.

No se han informado interacciones de los productos del factor VIII de la coagulación humana con otros productos medicinales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Con factor VIII no se han realizado estudios de reproducción en animales. Debido a la rara aparición de hemofilia A en mujeres, no se cuenta con experiencia sobre el uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, Immunate se debe usar durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado.

Consulte la sección 4.4 para obtener información sobre la infección por parvovirus B19.

No se han establecido los efectos de Immunate sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

No se dispone de información sobre los efectos de Immunate sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

Posibles efectos indeseables con productos de factor VIII derivados del plasma humano:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, erupción cutánea, cefalea, urticaria, prurito, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). Se debe aconsejar a los pacientes que si estos síntomas se presentan se pongan en contacto con su médico (véase la sección 4.4).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) se puede producir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Immunate. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente los pacientes de tipo 3, muy raramente pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer en estrecha asociación con reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan una reacción anafiláctica 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.

Se puede producir hemólisis después de la administración de grandes dosis a pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles, véase la sección 4.4.

Efectos indeseables basados en informes de ensayos clínicos y en la experiencia después de la comercialización de Immunate:

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido) del MedDRA.

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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Clasificación Estándar por Órganos y Sistemas del MedDRA	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Poco frecuente ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente (PTP) ² Muy frecuente (PUP) ²
	Coagulopatía	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	No conocida
	Mareos	No conocida
	Cefalea	No conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	No conocida
Trastornos cardíacos	Taquicardia	No conocida
	Palpitaciones	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	No conocida
	Enrojecimiento	No conocida
	Palidez	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea	No conocida
	Tos	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	No conocida
	Náuseas	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	No conocida
	Erupción cutánea (incluyendo erupción cutánea eritematosa y papular)	No conocida
	Prurito	No conocida
	Eritema	No conocida
	Hiperhidrosis	No conocida
	Neurodermatitis	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	No conocida
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho	No conocida
	Malestar en el pecho	No conocida
	Edema (incluyendo edema periférico, de párpados y facial)	No conocida
	Pirexia	No conocida
	Escalofríos	No conocida
	Reacciones en el lugar de la inyección (incluido ardor)	No conocida

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

	Dolor	No conocida
--	-------	-------------

¹ Una reacción de hipersensibilidad en 329 perfusiones en un ensayo clínico en 5 pacientes.

² La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Presentación de informes de sospechas de reacciones adversas

Es importante la presentación de informes de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Permite el monitoreo continuo del balance de beneficio/ riesgo del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de atención sanitaria que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de presentación de informes.

4.9 Sobredosis

No se ha informado ningún caso de sobredosis.

Se pueden producir eventos tromboembólicos. Véase la sección 4.4.

La hemólisis se puede producir en pacientes con grupo sanguíneo A, B o AB. Véase la sección 4.4.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades de farmacodinamia

Grupo Farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor von Willebrand y factor VIII de la coagulación en combinación. Código ATC: B02BD06.

El complejo de factor VIII/ factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se administra por perfusión 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 del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina luego convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario relacionado con el sexo de la coagulación de la sangre debido a la disminución de los niveles de factor VIII:C y produce un sangrado profuso en las articulaciones, los músculos y los órganos internos, ya sea de forma espontánea o como consecuencia de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante la terapia de reemplazo, se incrementan los niveles plasmáticos de factor VIII, lo cual permite una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias al sangrado.

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

5.2 Propiedades de farmacocinética

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Todos los parámetros de farmacocinética de Immunate se midieron en sujetos con Hemofilia A severa (nivel de factor VIII \leq 1%). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando un ensayo cromogénico de FVIII. Los parámetros de farmacocinética derivados de un estudio cruzado de Immunate en 18 pacientes mayores de 12 años de edad tratados previamente se enumeran en la tabla que figura a continuación.

Resumen de los parámetros de farmacocinética de Immunate en 18 pacientes con Hemofilia A severa (dosis = 50 UI/kg):

Parámetro	Media	DE	Mediana	IC del 90 %
	AUC _{0-∞} ([UIxh]/ml)	12,2	3,1	12,4
C _{máx} (UI/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8 a 1,0
T _{máx} (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 a 0,3
Vida Media Terminal (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 a 15,3
Depuración (ml/h)	283	146	232	199 a 254
Tiempo medio de residencia (h)	15,3	3,6	15,3	12,1 a 17,2
V _{ss} (ml)	4166	2021	3613	2815 a 4034
Recuperación Incremental ([UI/ml]/[UI/kg])	0,020	0,006	0,019	0,016 a 0,020

5.3 Datos preclínicos de seguridad

El factor VIII de la coagulación de la sangre humana contenido en Immunate es un componente normal del plasma humano y actúa como el factor VIII endógeno.

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local e inmunogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Albúmina humana
Glicina
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Clorhidrato de lisina
Cloruro de calcio

Disolvente:

Agua Esterilizada para Inyecciones

6.2 Incompatibilidades

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Este producto medicinal no se debe mezclar con otros productos medicinales, excepto los mencionados en la sección 6.6.

Solo se deben utilizar los equipos de perfusión proporcionados dado que la falla del tratamiento se puede producir debido a la adsorción del factor VIII de la coagulación humano en las superficies internas de algunos equipos de perfusión.

6.3 Vida útil

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 3 horas a temperatura ambiente. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana (condiciones asépticas controladas y validadas), el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario. El producto reconstituido no se debe volver a colocar en el refrigerador.

Durante la vida útil, el producto se puede mantener a temperatura ambiente (hasta 25° C) durante un período único que no exceda los 6 meses. Registre el período de almacenamiento a temperatura ambiente en el envase del producto. Al final de este período, el producto no se debe volver a colocar en el refrigerador, sino que se debe utilizar de inmediato o se debe desechar.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar y transportar refrigerado (2° C - 8° C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del producto medicinal, véase la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el polvo como el disolvente se proveen en viales de vidrio de dosis única, EP (polvo: hidrolítico tipo II; disolvente: hidrolítico tipo I) cerrado con tapones de caucho butílico, EP.

Cada envase contiene:

- 1 vial de Immunate 500 UI de FVIII/375 UI de VWF
- 1 vial con 10 ml de Agua Esterilizada para Inyecciones
- 1 dispositivo Mix2Vial con filtro en línea
- 2 pares de hisopos con alcohol
- 1 jeringa desechable de 10 ml
- 1 aguja desechable de 25 G
- 1 conjunto de administración aguja mariposa 25 G

Tamaño del envase: 1 x 500 UI de FVIII/375 UI de VWF

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la reconstitución, utilice solo el conjunto de administración proporcionado en el envase. Immunate se debe reconstituir inmediatamente antes de la administración dado que la preparación no contiene conservantes.

El producto medicinal reconstituido se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No se deben utilizar soluciones de productos reconstituidos que estén turbias o que tengan depósitos.

Es aconsejable lavar los dispositivos de acceso venoso implantados con solución salina isotónica antes y después de la perfusión de Immunate.

Reconstitución del polvo para preparar una solución para inyecciones

- **Prepare** una superficie plana limpia y reúna todos los materiales que necesitará para la perfusión.
- **Cada envase contiene:**
 - 1 vial de IMMUNATE CON 500 UI DE FVIII/375 UI DE VWF 1 vial
 - 1 vial con 10 ml de Agua Esterilizada para Inyecciones
 - 1 dispositivo de transferencia Mix2Vial con filtro en línea
 - 2 pares de hisopos con Alcohol
 - 1 jeringa desechable de 10 ml
 - 1 Aguja desechable de 25 G
 - 1 conjunto de administración aguja mariposa 25 G
- **Suministros necesarios para completar la perfusión**
 - Torniquete para colocación IV
 - Enjuague precargado con salina normal
 - Cinta adhesiva
- **Verifique** la dosis y la fecha de vencimiento del (de los) vial(es) y no los use si están vencidos.
- **Permita** que todos los viales alcancen la temperatura ambiente antes de continuar.


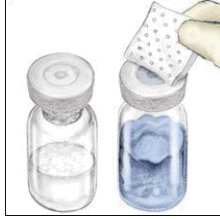
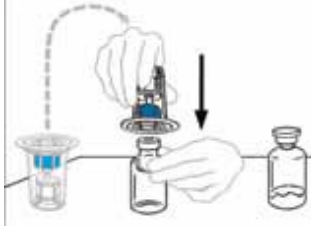
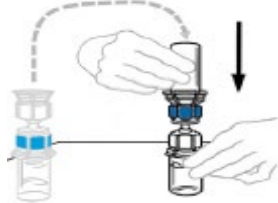
¡Utilice una técnica aséptica!

- **Lávese** las manos y deje que se sequen.
 - **Colóquese** guantes según las indicaciones de su profesional de atención sanitaria.
 - **Abra** los suministros como lo muestra su profesional de atención sanitaria.

Pasos	
-------	--

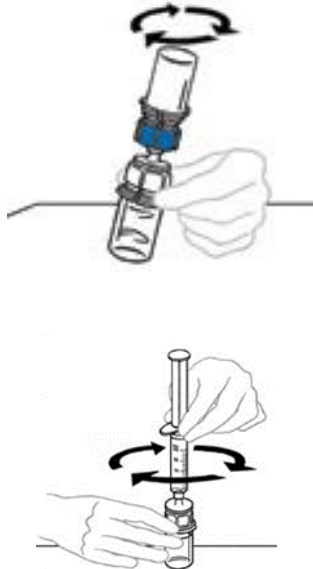

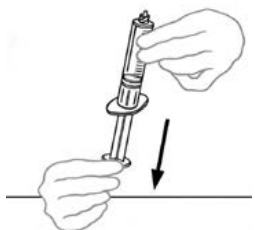
FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

1	<ul style="list-style-type: none"> • Retire las tapas de los viales de polvo y solvente IMMUNATE para exponer el centro de los tapones de goma. 	
2	<ul style="list-style-type: none"> • Desinfecte cada tapón con un hisopo con alcohol estéril por separado (u otra solución estéril adecuada sugerida por su médico o centro de tratamiento de la hemofilia) limpiando el tapón durante varios segundos. • Permita que el tapón de goma se seque. • Coloque los viales en una superficie plana. 	
3	<ul style="list-style-type: none"> • Abra el envase del dispositivo Mix2Vial despegando completamente la tapa, sin tocar el interior del envase. • No retire el dispositivo Mix2Vial del envase. • No toque las puntas de plástico azules. 	
4	<ul style="list-style-type: none"> • Sostenga el vial del disolvente sobre la superficie de trabajo plana. Con la otra mano, tome el dispositivo Mix2Vial de su envase de plástico. Dé vuelta el dispositivo y colóquelo sobre la parte superior del vial de disolvente. • Empuje firmemente la punta de plástico azul del dispositivo en el centro del tapón del vial de disolvente presionando hacia abajo hasta que el dispositivo encaje en su lugar. • Sujete el envase por el borde y levántelo del dispositivo Mix2Vial. Tenga cuidado de no tocar la punta de plástico transparente. El vial del disolvente ahora tiene conectado el dispositivo Mix2Vial y está listo para conectarse al polvo de IMMUNATE. 	
5	<ul style="list-style-type: none"> • Para conectar el vial del disolvente al vial de IMMUNATE, de vueltas el vial de disolvente y colóquelo encima del vial que contiene polvo de IMMUNATE. • Inserte completamente la punta de plástico transparente en el tapón del vial de IMMUNATE presionando firmemente hacia abajo hasta que el dispositivo encaje en su lugar. Esto se debe hacer de inmediato para mantener el líquido libre de gérmenes. El disolvente fluirá hacia el vial de IMMUNATE por vacío. 	



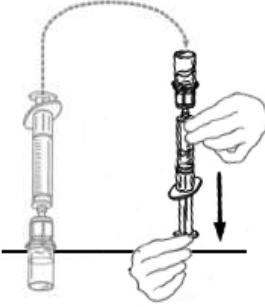

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

	<ul style="list-style-type: none"> • Verifique que se haya transferido todo el disolvente. No lo utilice si se ha perdido el vacío y el disolvente no fluye hacia el vial de IMMUNATE. 	
6	<ul style="list-style-type: none"> • Agite suavemente y continuamente los viales conectados o permita que el producto reconstituido repose durante 5 minutos y luego gire suavemente para asegurarse de que el polvo se haya disuelto por completo. • NO AGITAR EL CONTENIDO DEL VIAL. NO INVIERTA EL VIAL DE POLVO HASTA QUE ESTÉ LISTO PARA RETIRAR CONTENIDO. Sacudir afectará negativamente al producto. • No refrigerar después de la reconstitución. 	
7	<ul style="list-style-type: none"> • Desconecte los dos lados del Mix2Vial entre sí sosteniendo el lado de plástico transparente del dispositivo Mix2Vial conectado al vial de IMMUNATE con una mano y el lado de plástico azul del dispositivo Mix2Vial conectado al vial del disolvente con la otra mano. • Gire el lado de plástico azul en sentido antihorario y separe suavemente los dos viales. • No toque el extremo del conector de plástico conectado al vial de IMMUNATE que contiene el producto disuelto. • Coloque el vial de IMMUNATE sobre una superficie de trabajo plana. Deseche el vial de disolvente vacío. • El Mix2Vial está diseñado para un solo uso con un solo vial de IMMUNATE y el disolvente. 	
8	<ul style="list-style-type: none"> • Introduzca el aire en la jeringa de plástico vacía, estéril y desechable tirando hacia atrás del émbolo. • La cantidad de aire debe ser igual a la cantidad de IMMUNATE reconstituido que extraerá del vial. 	<p>No toque la punta de la jeringa</p> 

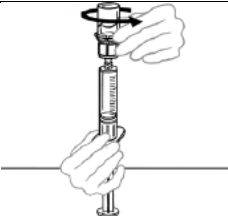
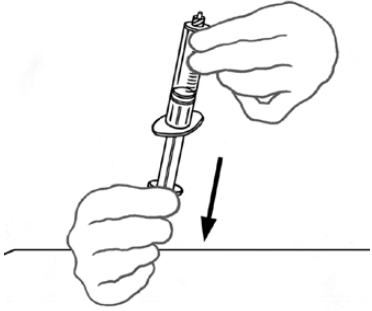
FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)


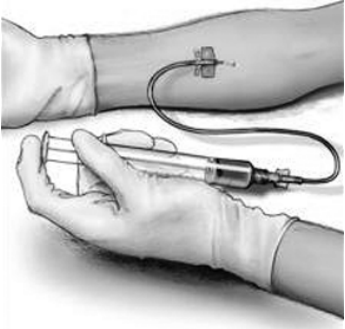
9	<ul style="list-style-type: none">• Deje el vial de IMMUNATE (que contiene el producto reconstituido) sobre su superficie de trabajo plana.• Conecte la jeringa conectándola al conector de plástico transparente del adaptador Mix2Vial.	
10	<ul style="list-style-type: none">• Sostenga el vial con una mano y utilice la otra mano para empujar lentamente todo el aire de la jeringa hacia el vial.	
11	<ul style="list-style-type: none">• Dé vuelta la jeringa conectada y el vial de IMMUNATE para que el vial quede hacia arriba. Asegúrese de mantener presionado el émbolo de la jeringa.• Introduzca IMMUNATE en la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás.• La cantidad requerida de IMMUNATE no se introducirá en la jeringa si no se introduce todo el aire en el vial.	
12	<ul style="list-style-type: none">• No empuje y tire de la solución hacia adelante y hacia atrás entre la jeringa y el vial, dado que podría dañar el producto IMMUNATE.• Deje la jeringa unida al vial y colóquela sobre la superficie plana.• Desconecte la jeringa cuando esté listo para la perfusión.• Inspeccione la jeringa visualmente para partículas; la solución debe ser transparente e incolora.• Si se observan escamas o partículas, estas escamas y partículas se eliminan completamente mediante el filtro en línea del dispositivo Mix2Vial y la potencia etiquetada no se reducirá.	

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

13	<p>Si necesita más de un vial de IMMUNATE para compensar su dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deje la jeringa unida al vial hasta que prepare un vial adicional. • Utilice los pasos de reconstitución anteriores (2 a 8) para preparar los viales adicionales de IMMUNATE utilizando un dispositivo Mix2Vial nuevo para cada vial. 	
14	<ul style="list-style-type: none"> • El contenido de dos viales se puede extraer en una sola jeringa. • Tire del émbolo hacia atrás para introducir el aire de la jeringa que contiene el primer vial de IMMUNATE reconstituido. La cantidad de aire agregado debe ser igual a la cantidad de IMMUNATE reconstituido que extraerá del segundo vial. No toque el conector expuesto. • NOTA: Al introducir aire en un segundo vial de IMMUNATE para que se coloque en una jeringa, oriente el vial y la jeringa conectada con el vial en la parte superior. • Después de la reconstitución, la solución preparada se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas grandes y cambios en la coloración antes de la administración. Aún puede ver algunas partículas pequeñas. El filtro en línea del dispositivo Mix2Vial eliminará las partículas y la potencia etiquetada no se reducirá. • No administre si se observan partículas, cambios en la coloración o turbidez y póngase en contacto con el servicio al cliente. • Administre IMMUNATE a temperatura ambiente dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución. 	
<p>Administración: ¡Use una técnica aséptica!</p>		
15	<p>Lávese las manos y deje que se sequen, colóquese guantes, según las indicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seleccione un sitio de perfusión según las indicaciones de su profesional de atención médica. • Rote los sitios de perfusión según las indicaciones. 	

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

<p>16</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Conecte la aguja de perfusión de 25 g a una jeringa que contenga solución salina normal. Para mayor comodidad, se prefiere un conjunto de perfusión alado (mariposa). Apunte la aguja hacia arriba y elimine las burbujas de aire golpeando suavemente la jeringa con su dedo y empujando lenta y cuidadosamente el aire fuera de la jeringa y de la aguja. • Coloque el torniquete según lo recomendado por su profesional de atención médica. • Limpie el sitio de inyección previsto con un hisopo con alcohol estéril (u otra solución estéril adecuada sugerida por su médico o centro de tratamiento de la hemofilia), espere hasta que la piel se seque. <p>Inserte y asegure la aguja en la vena, según las indicaciones de su profesional de atención médica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Libere el torniquete y enjuague el conjunto de agujas IV (mariposa) con solución salina normal para verificar si la colocación de la aguja es correcta. Si no tiene éxito, repita los pasos según las indicaciones de su profesional de atención médica. • Retire la jeringa con solución salina y coloque la jeringa llena de IMMUNATE. • Perfundir lentamente IMMUNATE. No perfundir más rápido que 2 ml por minuto. • Desconecte la jeringa vacía. Si su dosis requiere múltiples jeringas, coloque y administre cada jeringa adicional de IMMUNATE de una por vez. 	 
<p>17</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No retire la aguja mariposa hasta que se hayan perfundido todas las jeringas y no toque el puerto Luer que se conecta a la jeringa. • Retire la jeringa vacía y coloque una jeringa precargada con solución salina normal y empuje lentamente para asegurar que se administre toda la dosis. • Retire la cinta, si está presente, de las alas. De vuelta el protector de seguridad hacia la aguja. Sujete el ala con su pulgar sobre la cubierta y su dedo índice debajo del ala. • Retire completamente la aguja del sitio de punción y aplique presión digital en el sitio utilizando una gasa estéril. Mientras mantiene el mismo agarre en el dispositivo, active la función 	

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

	<p>de seguridad realizando.</p> <p>– Método recomendado (con una sola mano): Deslice su pulgar hacia adelante sobre la cubierta mientras aprieta su dedo y su pulgar juntos (o presione la cubierta de seguridad contra una superficie dura, como una mesita de noche) hasta que se escuche un clic audible y se confirme visualmente que la función de seguridad está activada.</p> <p>Precaución: La aguja se debe colocar con cuidado y firmeza en la posición de bloqueo de la cubierta de seguridad.</p> <ul style="list-style-type: none">• No intente desactivar el dispositivo de seguridad separando la aguja de la cubierta de seguridad. Deseche las agujas y los materiales usados siguiendo las políticas y procedimientos de su instalación, así como las regulaciones federales y locales para el desecho de agujas.• No deseche estos suministros en la basura doméstica común.	
18	<p>Importante:</p> <ul style="list-style-type: none">• Si tiene algún problema póngase en contacto con su proveedor de atención médica o con el centro local de tratamiento de la hemofilia.• Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar de conformidad con los requisitos locales.• Se debe documentar la administración de IMMUNATE y registrar el número de lote. A cada vial se le adjunta una etiqueta de documentación desmontable.	

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principios Activos: Factor VIII de la coagulación humana/ Factor de von Willebrand Humano

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de factor VIII¹ y 750 UI de factor de von Willebrand humano² (VWF: RCo).

Después de la reconstitución de Immunate 1000 UI de FVIII/ 750 UI de VWF contiene aproximadamente 100 UI/ml del factor VIII de la coagulación humana y 75 UI/ml de factor de von Willebrand humano.

La potencia del factor VIII (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Immunate es de 70 ± 30 UI de FVIII/mg de³. La potencia del VWF (UI) se determina usando el ensayo del cofactor de ristocetina de la Farmacopea Europea (VWF: RCo).

Producido a partir del plasma de donantes humanos.

Excipientes con efecto conocido:

1 vial contiene aproximadamente 19,6 mg de sodio.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para inyección.

Polvo blanco o amarillo pálido o sólido friable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con deficiencia del factor VIII congénita (hemofilia A) o adquirida.

Tratamiento del sangrado en pacientes con enfermedad de von Willebrand con deficiencia del factor VIII, si no se dispone de una preparación específica eficaz contra la enfermedad

¹ La potencia del FVIII se determinó frente al Estándar Internacional de la OMS para Concentrados de FVIII.

² La actividad del cofactor de ristocetina del factor de von Willebrand humano se determinó frente al Estándar Internacional de la OMS para el Factor de von Willebrand, Concentrado.

³ sin estabilizador (albúmina); La actividad específica máxima en una proporción de 1:1 de la actividad del factor VIII con respecto al antígeno del factor von Willebrand es de 100 UI de factor VIII por mg de proteína.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

de von Willebrand, y cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) solo es ineficaz o está contraindicado.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Posología

Dosis en la Hemofilia A

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión del sangrado y de la afección clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII es equivalente a esa cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0,5$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la eficacia clínica en el caso individual.

Hemorragias y Cirugía

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

La siguiente tabla se puede utilizar para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% de lo normal) (UI/dl)	Frecuencia de las Dosis (horas)/ Duración de la Terapia (días)
Hemorragia		

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Hemartrosis precoz, sangrado muscular o hemorragia oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Por lo menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, sangrado muscular o hematoma más extensos	30 – 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda
Hemorragias que ponen en riesgo la vida	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo la extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posquirúrgico)	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego continuar con la terapia durante por lo menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben adaptar a la respuesta clínica en el caso individual. Bajo ciertas circunstancias (por ejemplo, la presencia de un inhibidor de título bajo) pueden ser necesarias dosis mayores que las calculadas utilizando la fórmula.

Durante el tratamiento, se recomienda la determinación adecuada de los niveles de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de perfusiones repetidas. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un monitoreo preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de la coagulación (actividad del factor VIII en plasma). Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo cual demuestra diferentes vidas medias y recuperaciones.

Población pediátrica

El producto se debe usar con precaución en niños menores de 6 años de edad, que tienen una exposición limitada a los productos de factor VIII, dado que para este grupo de pacientes hay datos clínicos limitados disponibles.

Profilaxis a largo plazo

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa, las dosis habituales 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, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Posología en la enfermedad de von Willebrand

La terapia de reemplazo con Immunate para controlar las hemorragias sigue los lineamientos dados para la hemofilia A.

Dado que Immunate contiene una cantidad relativamente alta de factor VIII en relación con el vWF, el médico tratante debe tener conocimiento de que el tratamiento continuo puede causar un aumento excesivo de factor VIII:C, lo cual puede conducir a un mayor riesgo de trombosis.

Método de administración

Uso intravenoso.

Immunate se debe administrar lentamente por vía intravenosa. La velocidad máxima de perfusión no debe exceder los 2 ml por minuto.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del producto medicinal antes de la administración, véase la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Hipersensibilidad

Con Immunate las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que discontinúen el uso del producto medicinal de inmediato y se pongan en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, incluidas urticaria, urticaria generalizada, erupción cutánea, enrojecimiento, prurito, edema (incluido el edema de cara y párpados), opresión en el pecho, sibilancias, disnea, dolor en el pecho, taquicardia, hipotensión y anafilaxia hasta shock alérgico. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

Pacientes con Hemofilia A

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores en general son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la severidad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

de los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, se pueden desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores se han observado casos de inhibidores recurrentes (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de título bajo que están presentes de manera transitoria o permanecen de forma permanente bajos, lo cual representa un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de título alto.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y análisis de laboratorio apropiados. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba para detectar la presencia de inhibidores contra el factor VIII. En pacientes con altos niveles del inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el manejo de la hemofilia y de los inhibidores del factor VIII.

Pacientes con enfermedad de von Willebrand

Inhibidores

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad de VWF: RCo, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si existe un inhibidor contra el factor de von Willebrand. En pacientes con niveles altos de inhibidores, la terapia con factor de von Willebrand puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Eventos trombóticos

Existe el riesgo de aparición de eventos trombóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos tempranos de trombosis. Se debe instituir la profilaxis contra el tromboembolismo venoso, de acuerdo con las recomendaciones actuales. Dado que Immunate contiene una cantidad relativamente alta de factor VIII en relación con el VWF, el médico tratante debe ser consciente de que el tratamiento continuo puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En los pacientes que reciben Immunate, se deben monitorear los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII: C, que pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

Dado que la cantidad de sodio en la dosis diaria máxima puede exceder los 200 mg se debe tener en cuenta en personas con una dieta baja en sodio.

El producto se debe usar con precaución en niños menores de 6 años de edad, que tienen una exposición limitada a los productos de factor VIII, dado que hay datos clínicos limitados disponibles para este grupo de pacientes.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/ eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no se puede excluir por completo. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas tomadas 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 tomadas pueden tener un valor limitado contra los virus no encapsulados tal como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

En el caso de los pacientes que reciben regularmente/ de forma repetida productos de factor VIII derivados de plasma humano se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B).

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

Immunate contiene isoaglutininas del grupo sanguíneo (anti-A y anti-B). En pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB, la hemólisis se puede producir después de la administración repetitiva a intervalos cortos o después de la administración de dosis muy grandes.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Con Immunate no se han realizado estudios de interacción.

No se han informado interacciones de los productos del factor VIII de la coagulación humana con otros productos medicinales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Con factor VIII no se han realizado estudios de reproducción en animales. Debido a la rara aparición de hemofilia A en mujeres, no se cuenta con experiencia sobre el uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, Immunate se debe usar durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado.

Consulte la sección 4.4 para obtener información sobre la infección por parvovirus B19.

No se han establecido los efectos de Immunate sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

No se dispone de información sobre los efectos de Immunate sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

Posibles efectos indeseables con productos de factor VIII derivados del plasma humano:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, erupción cutánea, cefalea, urticaria, prurito, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). Se debe aconsejar a los pacientes que si estos síntomas se presentan se pongan en contacto con su médico (véase la sección 4.4).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) se puede producir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Immunate. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente los pacientes de tipo 3, muy raramente pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer en estrecha asociación con reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan una reacción anafiláctica 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.

Se puede producir hemólisis después de la administración de grandes dosis a pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles, véase la sección 4.4.

Efectos indeseables basados en informes de ensayos clínicos y en la experiencia después de la comercialización de Immunate:

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido) del MedDRA.

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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

Clasificación Estándar por Órganos y Sistemas del MedDRA	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Poco frecuente ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente (PTP) ² Muy frecuente (PUP) ²
	Coagulopatía	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	No conocida
	Mareos	No conocida
	Cefalea	No conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	No conocida
Trastornos cardíacos	Taquicardia	No conocida
	Palpitaciones	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	No conocida
	Enrojecimiento	No conocida
	Palidez	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea	No conocida
	Tos	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	No conocida
	Náuseas	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	No conocida
	Erupción cutánea (incluyendo erupción cutánea eritematosa y papular)	No conocida
	Prurito	No conocida
	Eritema	No conocida
	Hiperhidrosis	No conocida
	Neurodermatitis	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	No conocida
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho	No conocida
	Malestar en el pecho	No conocida
	Edema (incluyendo edema periférico, de párpados y facial)	No conocida
	Pirexia	No conocida
	Escalofríos	No conocida
	Reacciones en el lugar de la inyección (incluido ardor)	No conocida

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

	Dolor	No conocida
--	-------	-------------

¹ Una reacción de hipersensibilidad en 329 perfusiones en un ensayo clínico en 5 pacientes.

² La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Presentación de informes de sospechas de reacciones adversas

Es importante la presentación de informes de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Permite el monitoreo continuo del balance de beneficio/ riesgo del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de atención sanitaria que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de presentación de informes.

4.9 Sobredosis

No se ha informado ningún caso de sobredosis.

Se pueden producir eventos tromboembólicos. Véase la sección 4.4.

La hemólisis se puede producir en pacientes con grupo sanguíneo A, B o AB. Véase la sección 4.4.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades de farmacodinamia

Grupo Farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor von Willebrand y factor VIII de la coagulación en combinación. Código ATC: B02BD06.

El complejo de factor VIII/ factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se administra por perfusión 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 del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina luego convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario relacionado con el sexo de la coagulación de la sangre debido a la disminución de los niveles de factor VIII:C y produce un sangrado profuso en las articulaciones, los músculos y los órganos internos, ya sea de forma espontánea o como consecuencia de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante la terapia de reemplazo, se incrementan los niveles plasmáticos de factor VIII, lo cual permite una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias al sangrado.

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

5.2 Propiedades de farmacocinética

Todos los parámetros de farmacocinética de Immunate se midieron en sujetos con Hemofilia A severa (nivel de factor VIII \leq 1%). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando un ensayo cromogénico de FVIII. Los parámetros de farmacocinética derivados de un estudio cruzado de Immunate en 18 pacientes mayores de 12 años de edad tratados previamente se enumeran en la tabla que figura a continuación.

Resumen de los parámetros de farmacocinética de Immunate en 18 pacientes con Hemofilia A severa (dosis = 50 UI/kg):

Parámetro	Media	DE	Mediana	IC del 90 %
	AUC _{0-∞} ([UIxh]/ml)	12,2	3,1	12,4
C _{máx} (UI/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8 a 1,0
T _{máx} (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 a 0,3
Vida Media Terminal (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 a 15,3
Depuración (ml/h)	283	146	232	199 a 254
Tiempo medio de residencia (h)	15,3	3,6	15,3	12,1 a 17,2
V _{ss} (ml)	4166	2021	3613	2815 a 4034
Recuperación Incremental ([UI/ml]/[UI/kg])	0,020	0,006	0,019	0,016 a 0,020

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

5.3 Datos preclínicos de seguridad

El factor VIII de la coagulación de la sangre humana contenido en Immunate es un componente normal del plasma humano y actúa como el factor VIII endógeno.

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local e inmunogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Albúmina humana
Glicina
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Clorhidrato de lisina
Cloruro de calcio

Disolvente:

Agua Esterilizada para Inyecciones

6.2 Incompatibilidades

Este producto medicinal no se debe mezclar con otros productos medicinales, excepto los mencionados en la sección 6.6.

Solo se deben utilizar los equipos de perfusión proporcionados dado que la falla del tratamiento se puede producir debido a la adsorción del factor VIII de la coagulación humano en las superficies internas de algunos equipos de perfusión.

6.3 Vida útil

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 3 horas a temperatura ambiente. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana (condiciones asépticas controladas y validadas), el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario. El producto reconstituido no se debe volver a colocar en el refrigerador.

Durante la vida útil, el producto se puede mantener a temperatura ambiente (hasta 25° C) durante un período único que no exceda los 6 meses. Registre el período de almacenamiento a temperatura ambiente en el envase del producto. Al final de este período, el producto no se debe volver a colocar en el refrigerador, sino que se debe utilizar de inmediato o se debe desechar.

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar y transportar refrigerado (2° C - 8° C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del producto medicinal, véase la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el polvo como el disolvente se proveen en viales de vidrio de dosis única, EP (polvo: hidrolítico tipo II; disolvente: hidrolítico tipo I) cerrado con tapones de caucho butílico, EP.

Cada envase contiene:

- 1 vial de Immunate 1000 UI de FVIII/750 UI de VWF
- 1 vial con 10 ml de Agua Esterilizada para Inyecciones
- 1 dispositivo Mix2Vial con filtro en línea
- 2 pares de hisopos con alcohol
- 1 jeringa desechable de 10 ml
- 1 aguja desechable de 25 G
- 1 conjunto de administración aguja mariposa 25 G

Tamaño del envase: 1 x 1000 UI de FVIII/750 UI de VWF

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la reconstitución, utilice solo el conjunto de administración proporcionado en el envase. Immunate se debe reconstituir inmediatamente antes de la administración dado que la preparación no contiene conservantes.

El producto medicinal reconstituido se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No se deben utilizar soluciones de productos reconstituidos que estén turbias o que tengan depósitos.

Es aconsejable lavar los dispositivos de acceso venoso implantados con solución salina isotónica antes y después de la perfusión de Immunate.

Reconstitución del polvo para preparar una solución para inyecciones



- **Prepare** una superficie plana limpia y reúna todos los materiales que necesitará para la perfusión.
- **Cada envase contiene:**
 - 1 vial de IMMUNATE CON 1000 UI DE FVIII/750 UI DE VWF 1 vial
 - 1 vial con 10 ml de Agua Esterilizada para Inyecciones
 - 1 dispositivo de transferencia Mix2Vial con filtro en línea
 - 2 pares de hisopos con Alcohol
 - 1 jeringa desechable de 10 ml
 - 1 Aguja desechable de 25 G
 - 1 conjunto de administración aguja mariposa 25 G

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

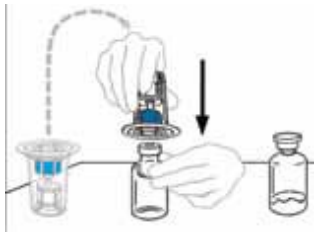
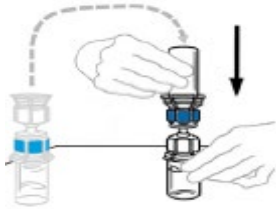
- **Suministros necesarios para completar la perfusión**
 - Torniquete para colocación IV
 - Enjuague precargado con salina normal
 - Cinta adhesiva
- **Verifique** la dosis y la fecha de vencimiento del (de los) vial(es) y no los use si están vencidos.
- **Permita** que todos los viales alcancen la temperatura ambiente antes de continuar.

¡Utilice una técnica aséptica!

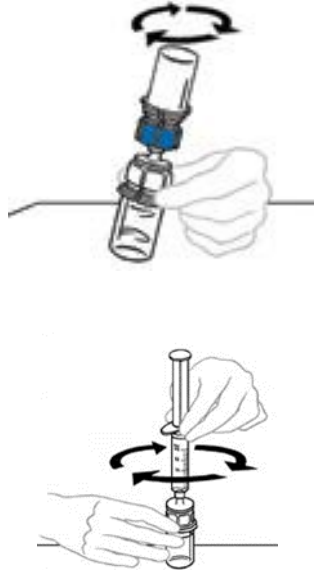

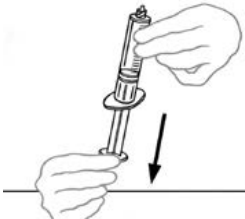
- **Lávese** las manos y deje que se sequen.
 - **Colóquese** guantes según las indicaciones de su profesional de atención sanitaria.
 - **Abra** los suministros como lo muestra su profesional de atención sanitaria.

	Pasos	
1	<ul style="list-style-type: none"> • Retire las tapas de los viales de polvo y solvente IMMUNATE para exponer el centro de los tapones de goma. 	
2	<ul style="list-style-type: none"> • Desinfecte cada tapón con un hisopo con alcohol estéril por separado (u otra solución estéril adecuada sugerida por su médico o centro de tratamiento de la hemofilia) limpiando el tapón durante varios segundos. • Permita que el tapón de goma se seque. • Coloque los viales en una superficie plana. 	
3	<ul style="list-style-type: none"> • Abra el envase del dispositivo Mix2Vial despegando completamente la tapa, sin tocar el interior del envase. • No retire el dispositivo Mix2Vial del envase. • No toque las puntas de plástico azules. 	



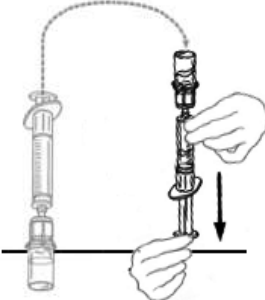

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

<p>4</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sostenga el vial del disolvente sobre la superficie de trabajo plana. Con la otra mano, tome el dispositivo Mix2Vial de su envase de plástico. Dé vuelta el dispositivo y colóquelo sobre la parte superior del vial de disolvente. • Empuje firmemente la punta de plástico azul del dispositivo en el centro del tapón del vial de disolvente presionando hacia abajo hasta que el dispositivo encaje en su lugar. • Sujete el envase por el borde y levántelo del dispositivo Mix2Vial. Tenga cuidado de no tocar la punta de plástico transparente. El vial del disolvente ahora tiene conectado el dispositivo Mix2Vial y está listo para conectarse al polvo de IMMUNATE. 	
<p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para conectar el vial del disolvente al vial de IMMUNATE, de vueltas el vial de disolvente y colóquelo encima del vial que contiene polvo de IMMUNATE. • Inserte completamente la punta de plástico transparente en el tapón del vial de IMMUNATE presionando firmemente hacia abajo hasta que el dispositivo encaje en su lugar. Esto se debe hacer de inmediato para mantener el líquido libre de gérmenes. El disolvente fluirá hacia el vial de IMMUNATE por vacío. • Verifique que se haya transferido todo el disolvente. No lo utilice si se ha perdido el vacío y el disolvente no fluye hacia el vial de IMMUNATE. 	

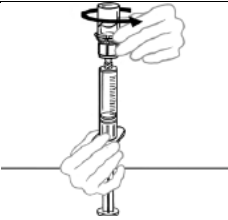
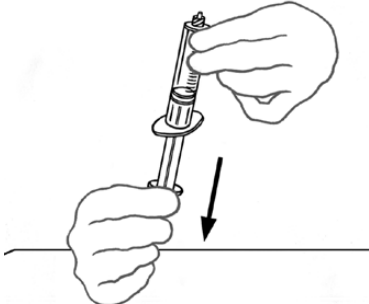

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

<p>6</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Agite suavemente y continuamente los viales conectados o permita que el producto reconstituido repose durante 5 minutos y luego gire suavemente para asegurarse de que el polvo se haya disuelto por completo. • NO AGITAR EL CONTENIDO DEL VIAL. NO INVIERTA EL VIAL DE POLVO HASTA QUE ESTÉ LISTO PARA RETIRAR CONTENIDO. Sacudir afectará negativamente al producto. • No refrigerar después de la reconstitución. 	
<p>7</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Desconecte los dos lados del Mix2Vial entre sí sosteniendo el lado de plástico transparente del dispositivo Mix2Vial conectado al vial de IMMUNATE con una mano y el lado de plástico azul del dispositivo Mix2Vial conectado al vial del disolvente con la otra mano. • Gire el lado de plástico azul en sentido antihorario y separe suavemente los dos viales. • No toque el extremo del conector de plástico conectado al vial de IMMUNATE que contiene el producto disuelto. • Coloque el vial de IMMUNATE sobre una superficie de trabajo plana. Deseche el vial de disolvente vacío. • El Mix2Vial está diseñado para un solo uso con un solo vial de IMMUNATE y el disolvente. 	
<p>8</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Introduzca el aire en la jeringa de plástico vacía, estéril y desechable tirando hacia atrás del émbolo. • La cantidad de aire debe ser igual a la cantidad de IMMUNATE reconstituido que extraerá del vial. 	<p>No toque la punta de la jeringa</p> 

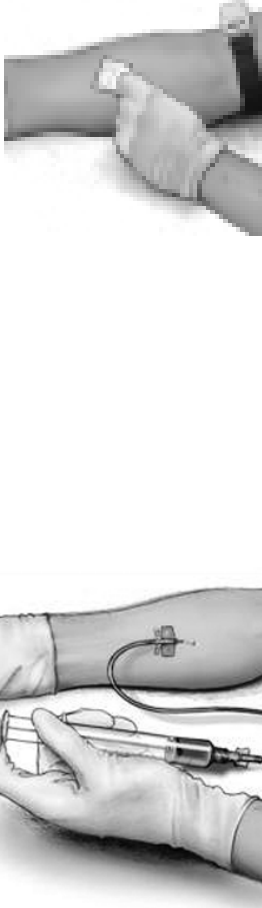
IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

<p>9</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Deje el vial de IMMUNATE (que contiene el producto reconstituido) sobre su superficie de trabajo plana. • Conecte la jeringa conectándola al conector de plástico transparente del adaptador Mix2Vial. 	
<p>10</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sostenga el vial con una mano y utilice la otra mano para empujar lentamente todo el aire de la jeringa hacia el vial. 	
<p>11</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dé vuelta la jeringa conectada y el vial de IMMUNATE para que el vial quede hacia arriba. Asegúrese de mantener presionado el émbolo de la jeringa. • Introduzca IMMUNATE en la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás. • La cantidad requerida de IMMUNATE no se introducirá en la jeringa si no se introduce todo el aire en el vial. 	
<p>12</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No empuje y tire de la solución hacia adelante y hacia atrás entre la jeringa y el vial, dado que podría dañar el producto IMMUNATE. • Deje la jeringa unida al vial y colóquela sobre la superficie plana. • Desconecte la jeringa cuando esté listo para la perfusión. • Inspeccione la jeringa visualmente para partículas; la solución debe ser transparente e incolora. • Si se observan escamas o partículas, estas escamas y partículas se eliminan completamente mediante el filtro en línea del dispositivo Mix2Vial y la potencia etiquetada no se reducirá. 	

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

<p>13</p>	<p>Si necesita más de un vial de IMMUNATE para compensar su dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deje la jeringa unida al vial hasta que prepare un vial adicional. • Utilice los pasos de reconstitución anteriores (2 a 8) para preparar los viales adicionales de IMMUNATE utilizando un dispositivo Mix2Vial nuevo para cada vial. 	
<p>14</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El contenido de dos viales se puede extraer en una sola jeringa. • Tire del émbolo hacia atrás para introducir el aire de la jeringa que contiene el primer vial de IMMUNATE reconstituido. La cantidad de aire agregado debe ser igual a la cantidad de IMMUNATE reconstituido que extraerá del segundo vial. No toque el conector expuesto. • NOTA: Al introducir aire en un segundo vial de IMMUNATE para que se coloque en una jeringa, oriente el vial y la jeringa conectada con el vial en la parte superior. • Después de la reconstitución, la solución preparada se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas grandes y cambios en la coloración antes de la administración. Aún puede ver algunas partículas pequeñas. El filtro en línea del dispositivo Mix2Vial eliminará las partículas y la potencia etiquetada no se reducirá. • No administre si se observan partículas, cambios en la coloración o turbidez y póngase en contacto con el servicio al cliente. • Administre IMMUNATE a temperatura ambiente dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución. 	
<p>Administración: ¡Use una técnica aséptica!</p>		
<p>15</p>	<p>Lávese las manos y deje que se sequen, colóquese guantes, según las indicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seleccione un sitio de perfusión según las indicaciones de su profesional de atención médica. • Rote los sitios de perfusión según las 	

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

<p>16</p>	<p>indicaciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conecte la aguja de perfusión de 25 g a una jeringa que contenga solución salina normal. Para mayor comodidad, se prefiere un conjunto de perfusión alado (mariposa). Apunte la aguja hacia arriba y elimine las burbujas de aire golpeando suavemente la jeringa con su dedo y empujando lenta y cuidadosamente el aire fuera de la jeringa y de la aguja. • Coloque el torniquete según lo recomendado por su profesional de atención médica. • Limpie el sitio de inyección previsto con un hisopo con alcohol estéril (u otra solución estéril adecuada sugerida por su médico o centro de tratamiento de la hemofilia), espere hasta que la piel se seque. <p>Inserte y asegure la aguja en la vena, según las indicaciones de su profesional de atención médica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Libere el torniquete y enjuague el conjunto de agujas IV (mariposa) con solución salina normal para verificar si la colocación de la aguja es correcta. Si no tiene éxito, repita los pasos según las indicaciones de su profesional de atención médica. • Retire la jeringa con solución salina y coloque la jeringa llena de IMMUNATE. • Perfundir lentamente IMMUNATE. No perfundir más rápido que 2 ml por minuto. • Desconecte la jeringa vacía. Si su dosis requiere múltiples jeringas, coloque y administre cada jeringa adicional de IMMUNATE de una por vez. 	
<p>17</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No retire la aguja mariposa hasta que se hayan perfundido todas las jeringas y no toque el puerto Luer que se conecta a la jeringa. • Retire la jeringa vacía y coloque una jeringa precargada con solución salina normal y empuje 	

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

	<p>lentamente para asegurar que se administre toda la dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire la cinta, si está presente, de las alas. De vuelta el protector de seguridad hacia la aguja. Sujete el ala con su pulgar sobre la cubierta y su dedo índice debajo del ala. • Retire completamente la aguja del sitio de punción y aplique presión digital en el sitio utilizando una gasa estéril. Mientras mantiene el mismo agarre en el dispositivo, active la función de seguridad realizando. <ul style="list-style-type: none"> – Método recomendado (con una sola mano): Deslice su pulgar hacia adelante sobre la cubierta mientras aprieta su dedo y su pulgar juntos (o presione la cubierta de seguridad contra una superficie dura, como una mesita de noche) hasta que se escuche un clic audible y se confirme visualmente que la función de seguridad está activada. <p>Precaución: La aguja se debe colocar con cuidado y firmeza en la posición de bloqueo de la cubierta de seguridad.</p> • No intente desactivar el dispositivo de seguridad separando la aguja de la cubierta de seguridad. • Deseche las agujas y los materiales usados siguiendo las políticas y procedimientos de su instalación, así como las regulaciones federales y locales para el desecho de agujas. • No deseche estos suministros en la basura doméstica común. 	
--	---	--

IMMUNATE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1.000 U.I., CON SOLVENTE (FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, PURIFICADO, CON INACTIVACIÓN VIRAL)

18	<p>Importante:</p> <ul style="list-style-type: none">• Si tiene algún problema póngase en contacto con su proveedor de atención médica o con el centro local de tratamiento de la hemofilia.• Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar de conformidad con los requisitos locales.• Se debe documentar la administración de IMMUNATE y registrar el número de lote. A cada vial se le adjunta una etiqueta de documentación desmontable.	
----	--	--