

Package Leaflet: Information for the user

Haemate® P

250 IU FVIII / 600 IU VWF

Powder and solvent for solution for injection or infusion

Haemate® P

500 IU FVIII / 1200 IU VWF

Powder and solvent for solution for injection or infusion

Haemate® P

1000 IU FVIII / 2400 IU VWF

Powder and solvent for solution for injection or infusion.

Human coagulation factor VIII
Human von Willebrand factor

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Haemate P is and what it is used for
2. What you need to know before you use Haemate P
3. How to use Haemate P
4. Possible side effects
5. How to store Haemate P
6. Contents of the pack and other information

1. What Haemate P is and what it is used for

What is Haemate P?

Haemate P is presented as powder and solvent. The made up solution is to be given by injection or infusion into a vein.

Haemate P is made from human plasma (this is the liquid part of the blood) and it contains Human von Willebrand Factor (VWF) and Human coagulation Factor VIII (FVIII).

What is Haemate P used for?

As Haemate P contains both FVIII and VWF, it is important to know which factor you most need. If you have haemophilia A your doctor will prescribe you Haemate P with the number of units of FVIII specified. If you have von Willebrand disease (VWD) your doctor will prescribe you Haemate P with the number of units of VWF specified.

62066V01 G95 1

Von Willebrand disease

Haemate P is used for the prevention and treatment of bleedings or surgical bleeding caused by the lack of von Willebrand factor, when desmopressin (DDAVP) treatment alone is ineffective or contra-indicated.

Haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)

Haemate P is used to prevent or to stop bleedings caused by the lack of factor VIII in the blood.

It may also be used in the management of acquired factor VIII deficiency and for treatment of patients with antibodies against factor VIII.

2. What you need to know before you use Haemate P

The following sections contain information that your doctor should consider before you are given Haemate P.

Do NOT use Haemate P:

- If you are hypersensitive (allergic) to human von Willebrand Factor or human coagulation factor VIII or any of the other ingredients of Haemate P (see section 6).
- **Please inform your doctor if you are allergic to any medicine or food.**

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before using **Haemate P:**

- **in case of allergic or anaphylactic-type reactions** (a serious allergic reaction that causes severe difficulty in breathing or dizziness). Allergic hypersensitivity reactions are possible. Your doctor should inform you of **the early signs of hypersensitivity reactions**, such as hives, generalised skin rash, tightness of the chest, wheezing, fall in blood pressure and anaphylaxis (a serious allergic reaction that causes severe difficulty in breathing, or dizziness). **If these symptoms occur, you should stop the use of the product immediately and contact your doctor.**
- If the formation of **inhibitors** (neutralising antibodies) has been observed. This means that the applied coagulation factor is going to be ineffective and success of treatment will be inadequate.

Von Willebrand disease

- In case you have a known risk of developing blood clots (thrombotic events including blood clots in the lung), particularly in case you have known clinical or laboratory risk factors (e.g. in the perioperative period without conduct of thromboprophylaxis, no early mobilization, obesity, overdose, cancer). In this case, you must be monitored for early signs of thrombosis. Prophylaxis against venous thrombosis should be instituted, according to the current recommendations.

Your doctor will consider carefully the benefit of treatment with Haemate P compared with the risk of these complications.

Virus safety

When medicines are made from human blood or plasma, certain measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include:

- careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded,
- the testing of each donation and pools of plasma for signs of virus/infections,
- the inclusion of steps in the processing of blood or plasma that can inactivate or remove viruses.

Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to any unknown or emerging viruses or other types of infections.

62066V01 G95 2

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV, the AIDS virus), hepatitis B virus and hepatitis C virus (inflammation of the liver) and for the non-enveloped hepatitis A virus (inflammation of the liver). The measures taken may be of limited value against non-enveloped viruses such as parvovirus B19.

Parvovirus B19 infection may be serious

- for pregnant women (infection of the unborn child) and
- for individuals with a depressed immune system or with an increased production of red blood cells due to certain types of anaemia (e.g. sickle cell anaemia or haemolytic anaemia).

Your doctor may recommend that you consider vaccination against hepatitis A and B if you regularly/repeatedly receive human plasma-derived von Willebrand factor and coagulation factor VIII products.

It is strongly recommended that every time you receive a dose of Haemate P the name and batch number of the medicine are recorded in order to maintain a record of the batches used.

Other medicines and Haemate P

- Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any medicines, including medicines obtained without a prescription.
- Haemate P must not be mixed with other medicinal products, diluents or solvents.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

- If you are pregnant or breast-feeding, please ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.
- Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy and breastfeeding is not available.
- In case of von Willebrand disease women are even more affected than men, because of additional bleeding risks like menstruation, pregnancy, labour, childbirth and gynaecological complications. Based on post-marketing experience substitution of VWF in the prevention and treatment of acute bleedings can be recommended. There are no clinical studies available on substitution therapy with VWF in pregnant or lactating women.
- During pregnancy and breast-feeding Haemate P should be given only if it is clearly indicated.

Driving and using machines

Haemate P has no influence on the ability to drive and use machines.

Haemate P contains sodium

Haemate P contains up to 35 mg sodium per 500 IU FVIII / 1200 IU VWF. Please take this into account if you are on a controlled sodium diet.

3. How to use Haemate P

Treatment should be started and supervised by a physician who is experienced in this type of disorder.

Dosage

The amount of von Willebrand factor and factor VIII you need and the duration of treatment will depend on several factors, such as your body weight, the severity of your disease, the site and intensity of the bleeding or the need to prevent bleeding during an operation or investigation (see section *"The following information is intended for medical or healthcare professionals only"*).

If you have been prescribed Haemate P to use at home, your doctor will make sure that you are shown how to inject it and how much to use.

62066V01 G95 3

Follow the directions given to you by your doctor or haemophilia center nurse.

If you use more Haemate P than you should

No symptoms of overdose with VWF and FVIII have been reported. However, the risk of developing blood clots (thrombosis) cannot be excluded in case of an extremely high dose, especially in the case of VWF products with a high FVIII content.

Reconstitution and application

General instructions

- The powder must be mixed (reconstituted) with the diluent (liquid) and withdrawn from the vial under aseptic conditions.
- The solution should be clear or slightly opalescent. After filtering/withdrawal (see below) the reconstituted product should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Even if the directions for use for the reconstitution procedure are precisely followed, it is not uncommon for a few flakes or particles to remain. The filter included in the Mix2Vial device removes those particles completely. Filtration does not influence dosage calculations.
- Do not use visibly cloudy solutions or solutions still containing flakes or particles after filtration.
- After administration any unused product or waste material should be disposed of in accordance with national requirements and as instructed by your doctor.

Reconstitution:

Without opening either vial, warm the Haemate P powder and the solvent to room temperature. This can be done either by leaving the vials at room temperature for about an hour, or by holding them in your hands for a few minutes. DO NOT expose the vials to direct heat. The vials must not be heated above body temperature (37°C). Carefully remove the protective caps from the diluent vial and the product vial. Clean the exposed rubber stoppers of both vials with one alcohol swab each and allow them to dry. The diluent can now be transferred to the powder with the administration set (Mix2Vial) attached. Please follow the instructions given below.

1. Open the Mix2Vial package by peeling off the lid. Do **not** remove the Mix2Vial from the blister package!

2. Place the **solvent vial** on an even, clean surface and hold the vial tight. Take the Mix2Vial together with the blister package and push the spike of the blue adapter end **straight down** through the solvent vial stopper.

3. Carefully remove the blister package from the Mix2Vial set by holding at the rim, and pulling **vertically** upwards. Make sure that you only pull away the blister package and not the Mix2Vial set.

4. Place the **product vial** on an even and firm surface. Invert the solvent vial with the Mix2Vial set attached and push the spike of the **transparent** adapter end **straight down** through the product vial stopper. The solvent will automatically flow into the product vial.

5. With one hand grasp the product-side of the Mix2Vial set and with the other hand grasp the solvent-side and unscrew the set carefully into two pieces to avoid excessive build-up of foam when dissolving the product. Discard the solvent vial with the blue Mix2Vial adapter attached.

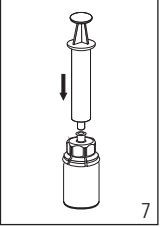
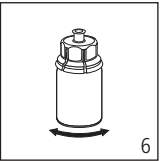
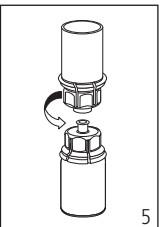
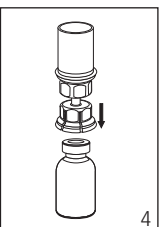
6. Gently swirl the product vial with the transparent adapter attached until the substance is fully dissolved. Do not shake.

7. Draw air into an empty, sterile syringe. While the product vial is upright, connect the syringe to the Mix2Vial's Luer Lock fitting. Inject air into the product vial.

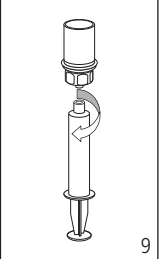
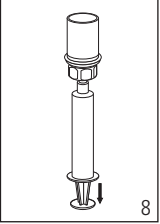
8. While keeping the syringe plunger pressed, turn the system upside down and draw the solution into the syringe by pulling the plunger back slowly.

9. Now that the solution has been transferred into the syringe, firmly hold on to the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and disconnect the transparent Mix2Vial adapter from the syringe.

62066V01 G95 4



Withdrawal and application:



Application

For injection of Haemate P the use of plastic disposable syringes is recommended as the ground glass surfaces of all-glass syringes tend to stick with solutions of this type.

The reconstituted solution should be administered slowly intravenously at a rate not more than 4 ml per minute. Take care that no blood enters the syringe filled with product. Once the product is transferred into the syringe it should be used immediately.

62066V01 G95 5

In case larger amounts of the factor have to be administered, this can also be done by infusion. For this purpose transfer the reconstituted product into an approved infusion system. Infusion should be carried out as instructed by your doctor.

Observe yourself for any immediate reaction. If any reaction takes place that might be related to the administration of Haemate P, the injection/infusion should be stopped. (See also section 2).

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, Haemate P can cause side effects, although not everybody gets them.

The following side effects have been observed very rarely (less than 1 of 10,000 patients):

- A **sudden allergic reaction** (such as angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) have been observed very rarely, and may in some cases progress to severe anaphylaxis (including shock).
- **Increase in body temperature (fever).**

Von Willebrand disease

- Very rarely, there is a **risk of thrombotic/thromboembolic events** including blood clots in the lung (risk of formation and migration of blood clots into the arterial/venous vessel system with a potential impact on organ systems).
- In patients receiving VWF products sustained excessive FVIII:C plasma levels may increase the risk of formation of blood clots (see also section 2).
- Patients with VWD may very rarely develop inhibitors (neutralising antibodies) to VWF. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response leading to continuous bleeding. This happens especially in patients with a specific form of von Willebrand disease, the so-called type 3. Such antibodies are precipitating and may occur concomitantly to anaphylactic reactions. Therefore, patients experiencing anaphylactic reaction should be evaluated for the presence of an inhibitor. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.

Haemophilia A

- You may very rarely develop inhibitors (neutralising antibodies) to factor VIII. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response leading to continuous bleeding. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.

Side effects in children and adolescents

Frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be the same as in adults.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, nurse or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Haemate P

- **Keep this medicine out of the sight and reach of children.**
- Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the label and carton.
- Do not store above 25°C.
- Do not freeze.

62066V01 G95 6

- Keep the vial in the outer carton, in order to protect from light.
- Haemate P does not contain a preservative so the made-up solution should preferably be used immediately.
- If the made-up solution is not administered immediately it must be used within 8 hours.
- Once the product is transferred into the syringe it should be used immediately.

6. Contents of the pack and other information

What Haemate P contains

The active substance is:

Human coagulation factor VIII and human von Willebrand factor.

The other ingredients are:

Human albumin, aminoacetic acid, sodium chloride, sodium citrate, sodium hydroxide or hydrochloric acid (in small amounts for pH adjustment)
Solvent: Water for injections

What Haemate P looks like and contents of the pack

Haemate P is presented as a white powder and is supplied with water for injections as solvent. The made-up solution should be clear or slightly opalescent, i.e. it might sparkle when held up to the light but must not contain any obvious particles.

Presentations

Pack with 250 IU FVIII / 600 IU VWF containing:
1 vial with powder
1 vial with 5 ml water for injections
1 filter transfer device 20/20

Pack with 500 IU FVIII / 1200 IU VWF containing:
1 vial with powder
1 vial with 10 ml water for injections
1 filter transfer device 20/20

Pack with 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF containing:
1 vial with powder
1 vial with 15 ml water for injections
1 filter transfer device 20/20

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

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

This leaflet was last revised in August 2018.

The following information is intended for healthcare professionals only

Posology

von Willebrand Disease:

It is important to calculate the dose using the number of IU of VWF:RCo specified.

Generally, 1 IU/kg VWF:RCo raises the circulating level of VWF:RCo by 0.02 IU/ml (2 %).

Levels of VWF:RCo of > 0.6 IU/ml (60%) and of FVIII:C of > 0.4 IU/ml (40%) should be achieved.

Usually 40 - 80 IU/kg of von Willebrand factor (VWF:RCo) and 20 - 40 IU FVIII:C/kg of body weight (BW) are recommended to achieve haemostasis.

An initial dose of 80 IU/kg von Willebrand factor may be required, especially in patients with type 3 von Willebrand disease where maintenance of adequate levels may require greater doses than in other types of von Willebrand disease.

Prevention of haemorrhage in case of surgery or severe trauma: For prevention of excessive bleeding during or after surgery, the injection should start 1 to 2 hours before the surgical procedure.

An appropriate dose should be re-administered every 12 - 24 hours. The dose and duration of the treatment depend on the clinical status of the patient, the type and severity of bleeding, and both VWF:RCo and FVIII:C levels.

When using a FVIII-containing von Willebrand factor product, the treating physician should be aware that continued treatment may cause an excessive rise in FVIII:C. After 24 - 48 hours of treatment, in order to avoid an uncontrolled rise in FVIII:C, reduced doses and/or prolongation of the dose interval should be considered.

Paediatric population

Dosing in children is based on body weight and is therefore generally based on the same guidelines as for adults. The frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

Haemophilia A

The dosage and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition.

It is important to calculate the dose using the number of IU of FVIII:C specified.

The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in IU (relative to an International Standard for factor VIII in plasma).

One IU of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma.

On demand treatment

The calculation of the required dosage of factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by about 2 % (2 IU/dl) of normal activity. The required dosage is determined using the following formula:

Required units = body weight [kg] x desired factor VIII rise [% or IU/dl] x 0.5.

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

In the case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) within the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Degree of haemorrhage/Type of surgical procedure	Factor VIII level required (% or IU/dl)	Frequency of doses (hours)/ Duration of therapy (days)
Haemorrhage		
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20 - 40	Repeat every 12 - 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30 - 60	Repeat infusion every 12 - 24 hours for 3 - 4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life-threatening haemorrhages	60 - 100	Repeat infusion every 8 - 24 hours until threat is resolved.
Surgery		
Minor including tooth extraction	30 - 60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major	80 - 100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8 - 24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% - 60% (IU/dl).

Prophylaxis

For long term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A, the usual doses are 20 to 40 IU of factor VIII per kg body weight at intervals of 2 to 3 days. In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. In the case of major surgical interventions in particular, a precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor VIII activity) is indispensable. Individual patients may vary in their response to factor VIII, achieving different levels of in vivo recovery and demonstrating different half-lives.

Patients should be monitored for the development of factor VIII inhibitors. See also section 2.

Previously untreated patients

The safety and efficacy of Haemate P in previously untreated patients have not yet been established.

Paediatric population

There are no data available from clinical studies regarding the dosage of Haemate P in children.

Special warnings and special precautions for use

When using a VWF product, the treating physician should be aware that continued treatment may cause an excessive rise in FVIII:C. In patients receiving FVIII-containing VWF products, plasma levels of FVIII:C should be monitored to avoid sustained excessive FVIII:C plasma levels which may increase the risk of thrombotic events, and antithrombotic measures should be considered.

Undesirable effects

When very large or frequently repeated doses are needed, or when inhibitors are present or when pre- and post-surgical care is involved, all patients should be monitored for signs of hypervolemia. In addition, those patients with blood groups A, B and AB should be monitored for signs of intravascular haemolysis and/or decreasing haematocrit values.

62066V01 G95 8

CSL Behring

Prospecto del envase: Información para el usuario

Haemate® P

250 UI de FVIII / 600 UI de FvW

Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión

Haemate® P

500 UI de FVIII / 1200 UI de FvW

Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión

Haemate® P

1000 UI de FVIII / 2400 UI de FvW

Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión

Factor VIII de coagulación humano

Factor de von Willebrand humano

Lea atentamente el prospecto en su totalidad antes de empezar a usar este medicamento porque incluye información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que necesite volver a leerlo.
- Si tiene más preguntas, fórmúelas a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted solamente. No se lo entregue a otros. Podría perjudicarles, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.
- Si desarrolla cualquier efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no aparezca en este prospecto. Vea la sección 4.

¿Qué incluye el prospecto?

1. ¿Qué es Haemate P y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de usar Haemate P?
3. ¿Cómo usar Haemate P?
4. Posibles efectos secundarios
5. ¿Cómo almacenar Haemate P?
6. Contenido del paquete y otra información

1. ¿Qué es Haemate P y para qué se utiliza?

¿Qué es Haemate P?

Haemate P se presenta como polvo y disolvente. La solución obtenida se debe administrar mediante inyección o para perfusión en una vena.

Haemate P se elabora a partir de plasma humano (esta es la parte líquida de la sangre) y contiene factor de von Willebrand (FvW) y factor VIII de coagulación humano (FVIII).

¿Para qué se utiliza Haemate P?

Debido a que Haemate P contiene FVIII y FvW, es importante saber cuál de los factores necesita más. Si usted sufre de hemofilia A el médico le indicará Haemate P con la cantidad de unidades de FVIII especificado. Si usted tiene enfermedad de von Willebrand (EwW), el médico le indicará Haemate P con la cantidad de unidades de FvW especificado.

Enfermedad de von Willebrand

Haemate P se utiliza para profilaxis y tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos, causados por la falta del factor de von Willebrand, cuando la monoterapia con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicada.

Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII)

Haemate P se utiliza para prevenir o detener sangrados causados por la falta del factor VIII en la sangre.

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

2. ¿Qué necesita saber antes de usar Haemate P?

Las siguientes secciones contienen información que su médico debe considerar antes de administrar Haemate P.

No use Haemate P:

- Si es hipersensible (alérgico) al factor de von Willebrand humano o al factor VIII de coagulación humano o a cualquiera de los otros componentes de Haemate P (véase la sección 6).
- **Informe a su médico si es alérgico a cualquier medicamento o alimento.**

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o farmacéutico antes de usar Haemate P:

- En caso de reacciones alérgicas o de tipo anafilácticas (una reacción alérgica grave que causa dificultad severa para respirar o mareos). Las reacciones alérgicas de hipersensibilidad podrían suceder. Su médico debe informarle de los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, tal como ronchas, erupción cutánea generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, bajada de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa dificultad grave para respirar o mareos). **Si se presentan estos síntomas, debe dejar de usar el producto de inmediato y ponerse en contacto con el médico.**
- Se ha observado la formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes). Esto significa que el factor de coagulación administrado va a ser ineficaz y el éxito del tratamiento será inadecuado.

Enfermedad de von Willebrand

- En caso de que presente riesgo conocido de desarrollar coágulos sanguíneos (episodios tromبóticos incluidos coágulos sanguíneos en los pulmones), especialmente, en caso de que tenga factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos (p. ej., en el período perioratorio sin tromboprofilaxis, sin movilización temprana, con obesidad, en caso de sobredosis, cáncer). En este caso, se le debe monitorear para detectar los signos tempranos de trombosis. Se debe instituir el tratamiento profiláctico para la trombosis venosa, según las recomendaciones actuales.

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

Seguridad frente a virus

- Quando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humano, se implementan determinadas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas incluyen:
- selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de excluir a aquellas personas en riesgo de portar infecciones,
 - la prueba de cada donación y de mezclas de plasma para detectar signos de virus/infecciones,
 - la inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o el plasma que puedan inactivar o eliminar virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir infecciones no puede descartarse por completo. Esto también aplica a cualquier virus emergente o desconocido, o a otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus encapsulados, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y C (inflamación del hígado) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A (inflamación del hígado). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave

- en mujeres embarazadas (infección fetal) y
- en personas que tengan un sistema inmunitario deprimido o con un aumento de la producción de eritrocitos a causa de determinados tipos de anemia (p. ej., anemia falciforme o anemia hemolítica).

Es posible que el médico le recomiende vacunarse contra la hepatitis A y B si usted periódica/repetidamente recibe productos de factor de von Willebrand y factor VIII de coagulación derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre una dosis de Haemate P, se registre el nombre y el número de lote para mantener un registro de los lotes utilizados.

Otros medicamentos y Haemate P

- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha recientemente tomado o podría tomar cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos obtenidos sin receta médica.
- Haemate P no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes o disolventes.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o amamantando, pida a su médico o farmacéutico consejo antes de tomar cualquier medicamento.
- Basado en la rara ocurrencia de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia alguna sobre el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia.
- En el caso de la EwW, las mujeres se ven más afectadas que los hombres, debido a los riesgos adicionales de sangrado, como menstruación, embarazo, trabajo de parto, parto y complicaciones ginecológicas. Basado en la experiencia posterior a la comercialización, se puede recomendar la sustitución del FvW en el tratamiento y prevención de sangrados agudos. No se dispone de estudios clínicos sobre la terapia sustitutiva con FvW en mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Durante el embarazo y la lactancia, Haemate P se debe administrar solamente si es claramente necesario.

Manejo de vehículos y uso de máquinas

Haemate P no tiene ninguna influencia sobre la capacidad de manejar vehículos y usar máquinas.

Haemate P contiene sodio

Haemate P tiene hasta 35 mg de sodio por 500 UI de FVIII / 1200 UI de FvW. Tenga esto en cuenta si está en una dieta con control de sodio.

3. ¿Cómo usar Haemate P?

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en este tipo de trastorno.

Disos

La cantidad de factor de von Willebrand y factor VIII que necesita y la duración del tratamiento dependerán de diversos factores, como su peso corporal, la gravedad de su enfermedad, la zona e intensidad del sangrado o la necesidad de prevenir sangrados durante una intervención quirúrgica o investigación (véase la sección "La siguiente información está dirigida solamente a profesionales del cuidado de la salud").

Si se le ha recetado Haemate P para usar en casa, su médico se asegurará que se le ha enseñado cómo inyectarse el medicamento y qué cantidad usar.

Siga las instrucciones que le haya dado su médico o el personal de enfermería del centro de hemofilia.

Si se aplica más Haemate P del que debería

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

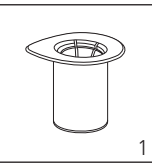
Reconstitución y aplicación

Instrucciones generales

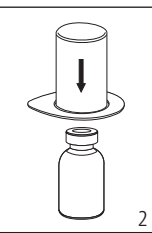
- El polvo se debe mezclar (reconstituir) con el diluyente (líquido) y extraer del vial bajo condiciones asépticas.
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Después de filtrar o extraer (ver a continuación) se debe comprobar visualmente el producto reconstituido para detectar materia particulada o la decoloración antes de administrarlo. Incluso si se siguen las instrucciones de uso de forma precisa durante el procedimiento de reconstitución, no es raro que queden unas cuantos fragmentos o partículas. El filtro incluido en el dispositivo del Mix2Vial elimina esas partículas en su totalidad. La filtración no afecta en los cálculos de la dosis.
- No use las soluciones que estén visiblemente turbias ni las soluciones que todavía contengan fragmentos o partículas después de filtrar.
- Después de la administración, cualquier producto sin usar o material de desecho se debe eliminar conforme a los requisitos locales y según le indique el médico.

Reconstitución:

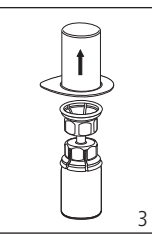
Sin abrir el vial, haga llegar el polvo Haemate P y el disolvente a temperatura ambiente. Esto se puede hacer dejando los viales a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora o manteniéndolo en las manos durante unos cuantos minutos. NO exponga los viales al calor directo. Los viales no se deben calentar por encima de la temperatura corporal (37 °C). Retire cuidadosamente las tapas protectoras del vial del disolvente y del vial del producto. Limpie los tapones de goma expuestos de ambos viales con un hisopo con alcohol cada uno de ellos y déjelos secar. El diluyente se puede transferir ahora al polvo con el equipo de administración (Mix2Vial) acoplado. Siga las instrucciones que se indican a continuación:



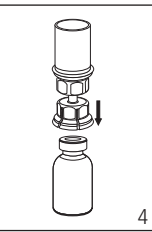
1. Abra el paquete Mix2Vial despegando la tapa. **No** retire el Mix2Vial del envase tipo blíster.



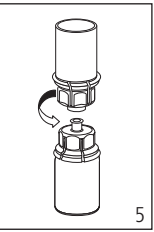
2. Coloque el vial de **disolvente** sobre una superficie plana y límpielo bien. Tome el Mix2Vial junto con el envase tipo blíster y empuje la espiga del extremo del adaptador azul **hasta atravesar** el tapón del vial de disolvente.



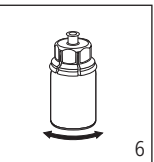
3. Retire cuidadosamente el envase tipo blíster del Mix2Vial, sujetándolo por el borde y empujándolo **verticalmente** hacia arriba. Asegúrese de que solamente separe el envase tipo blíster y no el Mix2Vial.



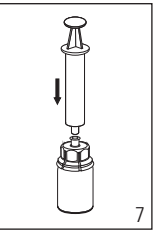
4. Coloque el vial de producto sobre una superficie plana y firme. De vuelta al vial del disolvente con el Mix2Vial conectado y sujételo al vial del extremo del adaptador transparente **hasta atravesar** el tapón del vial de producto. El disolvente fluirá automáticamente hasta el interior del vial del producto.



5. Con una mano agarre lateralmente el Mix2Vial y con la otra el lateral del disolvente y desenroscarlo cuidadosamente el conjunto en dos piezas para evitar la acumulación excesiva de espuma después de disolver el producto. Deseche el vial del disolvente con el adaptador Mix2Vial azul acoplado.

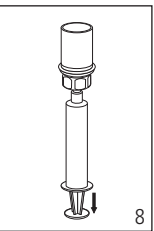


6. Mueva suavemente el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agite.

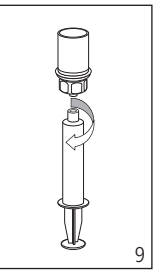


7. Extraiga aire en una jeringa estéril vacía. Mientras el vial del producto está en posición vertical, conecte la jeringa al conector Luer Lock del Mix2Vial. Inyecte el aire en el vial del producto.

Extracción y aplicación:



8. Mientras goma mantiene presionado el émbolo de la jeringa, invierta el sistema y extraiga la solución hacia la jeringa retrayendo el émbolo lentamente.



9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cilindro de esta (manteniendo el émbolo de la jeringa hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente Mix2Vial de la jeringa.

Aplicación

Para inyectar Haemate P, se recomienda usar jeringas desechables de plástico ya que las superficies de vidrio esmerilado de las jeringas, que son todas de vidrio, tienden a atascarse con las soluciones de este tipo.

La solución reconstituida se debe administrar lentamente por vía intravenosa a una velocidad no superior a 4 ml por minuto. Tenga cuidado de que no entre sangre en la jeringa llena de producto. Una vez que el producto se transfiera a la jeringa, se debe usar inmediatamente.

En caso de administrar cantidades mayores del factor, esto también se puede hacer mediante perfusión. Para este fin, transfiera el producto reconstituido a un sistema de perfusión aprobado. La perfusión se debe administrar tal como le ha indicado su médico.

Obsérvese a sí mismo para detectar cualquier reacción inmediata. Si presenta alguna reacción que pueda estar relacionada con la administración de Haemate P, se debe detener la inyección o perfusión. (véase también la sección 2).

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, fórmúelas a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Haemate P puede causar efectos secundarios, aunque no todos los desarrollen.

Se han observado los siguientes efectos secundarios con muy poca frecuencia (menos de 1 de cada 10000 pacientes):

- Se han observado con muy poca frecuencia **reacciones alérgicas repentinas** (tal como angioedema, quemazón o picazón en el sitio de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) y en algunos casos pueden evolucionar a anafilaxia grave (inclusive choque).
- **Aumento de la temperatura corporal (fiebre).**

Enfermedad de von Willebrand

- En muy raras ocasiones existe el **riesgo de episodios tromبóticos/tromboembólicos**, incluso la formación de coágulos de sangre en los pulmones (riesgo de formación y migración de coágulos de sangre al sistema arterial/venoso con un posible impacto en los sistemas orgánicos).
- En pacientes que reciben productos del FvW, los niveles plasmáticos excesivos mantenidos de FVIII:C pueden aumentar el riesgo de formación de coágulos de sangre (véase también la sección 2).
- Los pacientes con EwW pueden desarrollar, en casos muy raros, inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del FvW. Si se producen estos inhibidores, el cuadro se manifestará como una respuesta clínica insuficiente que provoca un sangrado continuo. Esto sucede especialmente en pacientes con una forma específica de enfermedad de von Willebrand, llamada de tipo 3. Dichos anticuerpos son precipitantes y pueden aparecer de manera simultánea a reacciones anafilácticas. Por tanto, se debe evaluar a los pacientes que presenten una reacción anafiláctica para detectar la presencia de un inhibidor. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

Hemofilia A

- Puede desarrollar con muy poca frecuencia inhibidores (anticuerpos neutralizantes) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, el cuadro se manifestará como una respuesta clínica insuficiente que provoca un sangrado continuo. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se prevé que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean similares a la de adultos.

Notificación de efectos secundarios

Si desarrolla cualquier efecto secundario, hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no aparezca en este prospecto. Al notificar los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo almacenar Haemate P?

- **Mantenga fuera de la vista y del alcance de los niños.**
- No use este medicamento después de la fecha de caducidad, que aparece en la etiqueta y en la caja.
- No conserve a una temperatura superior a 25°C.
- No congelar.
- Mantenga el vial en la caja externa para protegerlo de la luz.
- Haemate P no contiene conservantes por lo que la solución obtenida se debe usar preferiblemente de inmediato.
- Si la solución obtenida no se administra de inmediato, se debe usar en las 8 horas siguientes.
- Una vez que el producto se transfiera a la jeringa, se debe usar inmediatamente.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, fórmúelas a su médico o farmacéutico.

6. Contenido del paquete y otra información

¿Qué contiene Haemate P?

El principio activo es:

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

Los excipientes son:

Albumina humana, ácido aminoacético, cloruro de sodio, citrato de sodio, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico (en pequeñas cantidades) para ajuste del pH, *Disolvente:* Agua para inyecciones

¿A qué se parece Haemate P y qué contiene el paquete?

Haemate P se presenta como un polvo blanco y se suministra con agua para inyecciones como disolvente. La solución obtenida debe ser transparente o ligeramente opalescente (es decir, debe resplandecer cuando se ponga a la luz, pero no debe tener ninguna partícula evidente).

Presentaciones

Una caja con 250 UI de FVIII / 600 UI de FvW contiene:

- 1 vial con polvo
- 1 vial con 5 ml de agua para inyecciones
- 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

Una caja con 500 UI de FVIII / 1200 UI de FvW contiene:

- 1 vial con polvo
- 1 vial con 10 ml de agua para inyecciones
- 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

Una caja con 1000 UI de FVIII / 2400 UI de FvW contiene:

- 1 vial con polvo
- 1 vial con 15 ml de agua para inyecciones
- 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

Fabricante y titular de la autorización de comercialización

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

Este prospecto se revisó por última vez en agosto de 2018.

La siguiente información está dirigida a profesionales del cuidado de la salud exclusivamente.

Posología

Enfermedad de von Willebrand:

Es importante calcular la dosis utilizando la cantidad de UI de FvW:RCO especificada.

En general, 1 UI/kg de FvW:RCO aumenta el nivel de FvW:RCO circulante en 0.02 UI/ml (2%).

Se deben obtener niveles de FvW:RCO > 0.6 UI/ml (60%) y de FVIII:C > 0.4 UI/ml (40%).

Normalmente, se recomiendan 40- 80 UI/kg de factor de von Willebrand (FvW:RCO) y 20 - 40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC) para obtener la hemostasia.

Es posible que se requiera una dosis inicial de 80 UI/kg de factor de von Willebrand, especialmente en pacientes con la enfermedad de von Willebrand de tipo 3 en la que el mantenimiento de niveles adecuados podría requerir dosis más altas que en otros tipos de la enfermedad de von Willebrand.

Prevención de hemorragia en caso de cirugía o traumatismo grave: Para la prevención de sangrado excesivo, durante o después de una cirugía, la inyección debe iniciarse entre 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Se debe volver a administrar una dosis apropiada cada 12 -24 horas. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo e intensidad del sangrado y de los niveles de FvW:RCO y FVIII:C.

Cuando use un producto de factor de von Willebrand que contenga FVIII, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento continuo podría causar un aumento excesivo del nivel de FVIII:C. Después de 24 - 48 horas de tratamiento, para evitar un aumento no controlado en el nivel de FVIII:C, se deben considerar dosis reducidas y/o la prolongación del intervalo de dosis.

Población pediátrica

La dosis en niños se basa en el peso corporal y por tanto, en general, se basa en las mismas pautas que en los adultos. La frecuencia de administración siempre se debe orientar a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Hemofilia A

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor FVIII, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente.

Es importante calcular la dosis utilizando la cantidad de UI de FVIII:C especificada.

La cantidad de unidades de factor VIII administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relaciona con el estándar actual de la OMS para productos del factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación a un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una unidad internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a esa cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma aproximadamente 2.0% (2 UI/dl) de la actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal [kg] × aumento deseado del factor VIII [% o UI/ml] × 0.5

La cantidad que se debe administrar, el método y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

En caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de actividad normal o UI/dl) en el período correspondiente. Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de factor VIII (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/ Duración del tratamiento (días)
Hemorragia Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 - 40	Repita cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado de acuerdo a la resolución del dolor o hasta la curación de la herida.
Hemartrosis más generalizada, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repita la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que desaparezca la amenaza.
Cirugía		
Menor incluyendo extracción dentaria	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que cicatrice la herida.
Mayor	80 - 100 (pre y posoperatorio)	Repita la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que la herida haya cicatrizado lo suficiente, luego administre el tratamiento durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Profilaxis

En el tratamiento profiláctico a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A grave, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, es posible que se necesiten intervalos de dosis más cortos o dosis más altas.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para obtener una orientación sobre la dosis a administrar y la frecuencia de perfusiones. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores especialmente, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia sustitutiva mediante el análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma). La respuesta de cada uno de los pacientes al factor VIII puede variar y se consiguen diferentes niveles de recuperación *in vivo*, y se demuestran diferentes vidas medias.

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Vea también la sección 2.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Haemate P en pacientes sin tratamiento previo.

Población pediátrica

No se dispone de datos de estudios clínicos sobre la dosis de Haemate P en niños.

Advertencias y precauciones de uso especiales

Cuando use un producto de factor de von Willebrand, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento continuo podría causar un aumento excesivo del nivel de FVIII: C. En los pacientes que reciben productos de FvW que contienen FVIII, se deben monitorear los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII:C lo que podría aumentar el riesgo de episodios tromбóticos y se deben considerar medidas antitromбóticas.

Efectos no deseados

Cuando se necesitan dosis mayores o dosis repetidas frecuentes, o cuando hay inhibidores y cuando también hay atención pre- y posquirúrgica implicada, se debe monitorear a todos los pacientes para detectar signos de hipervolemia. Además, se debe monitorear a aquellos pacientes con grupos sanguíneos A, B y AB para detectar signos de hemólisis intravasculay/o disminución de los valores del hematocrito.