

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beriate[®] 250
Beriate[®] 500
Beriate[®] 1000

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene nominalmente:
250/500/1000 de factor VIII de coagulación humano (FVIII).
Después de la reconstitución con 2.5/5/10 mL, Beriate 250/500/1000 contiene 100 IU/ml de factor VIII de coagulación humano.

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

Producido a partir de plasma de donadores humanos.

Excipiente con efecto conocido:

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.
Polvo blanco y disolvente claro e incoloro para solución inyectable/perfusión.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII).

Este producto puede usarse en el manejo de la deficiencia adquirida de factor VIII.

4.2 Posología y vía de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el tratamiento, se aconseja determinar apropiadamente los niveles de factor VIII, a fin de establecer la dosis y la frecuencia de las perfusiones repetidas. La respuesta individual de los pacientes al tratamiento con factor VIII puede variar, demostrando diferentes vidas medias y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. En el caso concreto de cirugías mayores, es indispensable un monitoreo preciso de la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática de factor VIII).

En los pacientes se debe monitorear el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Véase también la sección 4.4.

Posología:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización e intensidad de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar del concentrado de la OMS vigente para productos de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o de preferencia en UI (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

La actividad de una Unidad Internacional (UI) de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII contenida en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática de factor VIII aproximadamente en 2% (2 UI/dl) de la actividad normal. La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

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

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

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad plasmática de factor VIII (en % de lo normal o UI/dl), no deberá ser inferior al nivel plasmático de actividad que se indica durante el período correspondiente. La siguiente tabla puede emplearse como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o hasta que se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 – 4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias que ponen en riesgo la vida	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
Cirugía menor, incluyendo la extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la curación.
Cirugía mayor	80 - 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8–24 horas, hasta la adecuada cicatrización de la herida, luego tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% - 60% (UI/dl).

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias 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 los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La dosis en niños se basa en el peso corporal y, en consecuencia, generalmente se basa en los mismos lineamientos que en los adultos. La frecuencia de la administración siempre debe establecerse en función de la efectividad clínica en cada caso. Existe cierta experiencia en el tratamiento de niños menores a 6 años de edad (véase la sección 5.1).

Vía de administración:

Para uso intravenoso.

Ver la sección 6.6 que indica instrucciones para la reconstitución del producto antes de la administración.

La preparación debe alcanzar la temperatura ambiente o la temperatura corporal antes de ser administrada. Inyectar o perfundir lentamente por vía intravenosa, a una velocidad que al paciente le parezca cómoda. La velocidad de la inyección o perfusión no debe rebasar los 2 ml por minuto.

Observar si el paciente experimenta una reacción inmediata. Si ocurre una reacción que se considere puede estar relacionada con la administración de Beriate, la velocidad de perfusión debe disminuirse o la perfusión debe suspenderse, según lo requiera la condición clínica del paciente (véase también la Sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad

Es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Si ocurren síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento inmediatamente y contacten al médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar actual para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma, usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco frecuente.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidor, con un título bajo se presenta un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que con inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores a través de observaciones clínicas adecuadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática esperada para factor VIII, o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, se debe llevar a cabo la prueba para presencia de inhibidor de FVIII. En todos los pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con factor VIII podría no ser efectiva, siendo necesario considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de tales pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de hemofilia A e inhibidores de Factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD, de sus siglas en inglés), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter.

Seguridad viral

Las medidas estándares para prevenir infecciones resultado del uso de medicamentos preparados a partir de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/remoción de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos obtenidos a partir de la sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto se aplica también a virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

Las medidas implementadas se consideran efectivas para virus envueltos, 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 los virus no envueltos de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

En términos generales, en los pacientes que de manera regular/repetida reciben productos de factor VIII derivados de plasma humano se debe considerar un esquema de vacunación apropiado (hepatitis A y B).

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones listadas son aplicables a niños y adultos.

Contenido de sodio

Beriate 250 UI y 500 UI contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

Beriate 1000 UI contiene 27.55 mg de sodio por vial, equivalente al 1.4 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Consultar al médico o farmacéutico. Según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han reportado interacciones entre los productos de factor VIII humano de la coagulación y otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo y lactancia

Con base en la rara ocurrencia de hemofilia A en las mujeres, no existen datos disponibles sobre el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

Por tal motivo, el factor VIII debe usarse durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Beriate no afecta la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de calor y comezón en el sitio de perfusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, cefalea, habones, hipotensión, letargo, náusea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómito, sibilancias) que podrían en algunos casos progresar a anafilaxia grave (incluido choque).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Beriate. Si dichos inhibidores aparecen, la condición puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

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

La tabla presentada a continuación se basa en la clasificación de órganos y sistemas del MedDRA.

Las frecuencias han sido evaluadas de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); muy rara ($<1/10,000$), se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición de FVIII	Poco frecuentes (PTPs) * Muy frecuente (PNPs) *
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fiebre	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A grave. PTPs = Pacientes Tratados Previamente, PNPs = Pacientes No tratados Previamente

Para información sobre la seguridad viral, véase la sección 4.4

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales a las observadas en adultos.

Debe comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para reportar probables reacciones adversas, por favor contacte a MEGA LABS LATAM S.A. Teléfono 462-1616, anexo 274 o escribanos a farmacovigilancia@megalabs.com.pe

4.9 Sobredosis

No se han reportado síntomas de sobredosis con el factor VIII de coagulación humano hasta ahora.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factores de la coagulación sanguínea.
Código ATC: B02BD02

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

Cuando se infunde a 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 posteriormente convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea, ligado al sexo, debido a niveles disminuidos de factor VIII:C, lo cual da por resultado sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de remplazo, los niveles plasmáticos de factor VIII se incrementan, habilitándose así una corrección temporal de la deficiencia de factor y la corrección de las tendencias de sangrado.

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

Existen datos disponibles sobre el tratamiento de 16 niños menores de 6 años de edad. Los resultados de la eficacia y seguridad clínicas obtenidos concordaron con la experiencia en pacientes de mayor edad.

Cabe destacar que la tasa de hemorragia anualizada (ABR, por sus siglas en inglés) no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes estudios clínicos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, la actividad del factor VIII disminuye mono o biexponencialmente. La vida media terminal varía entre 5 y 22 horas con un valor medio de aproximadamente 12 horas. El aumento en la actividad del factor VIII después de la administración de 1 UI de factor VIII / kg de peso corporal (recuperación incremental) fue aproximadamente del 2 % con variabilidad interindividual (1.5-3%). Se encontró que el tiempo de residencia medio (MRT, por sus siglas en inglés) fue de 17 horas (desviación estándar de 5.5 horas), el área media bajo los datos completados por extrapolación (AUDC, por sus siglas en inglés) fue de 0.4 h x kg/ml (desviación estándar de 0.2), la depuración media de 3 ml/h/kg (desviación estándar 1.5 ml/h/kg).

Población pediátrica

Existen datos farmacocinéticos limitados en la población pediátrica.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Toxicidad general:

No se han efectuado estudios toxicológicos con dosis repetidas debido al desarrollo de anticuerpos contra la proteína heteróloga.

Incluso las dosis de varias veces la dosis recomendada en seres humanos por kilogramo de peso corporal no muestran efectos tóxicos en animales de laboratorio.

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

Mutagenicidad:

Debido a que la experiencia clínica no proporciona indicios de efectos tumorigénicos o mutagénicos para el factor VIII humano de la coagulación plasmática, no se considera que los estudios experimentales, en particular en especies heterólogas, sean significativos.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Lista de excipientes

Glicina
Cloruro de calcio
Hidróxido de sodio (en pequeñas cantidades) para ajuste de pH
Sacarosa
Cloruro de sodio

Disolvente suministrado: 2.5 ml, 5 ml, 10 ml de agua inyectable, respectivamente.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, disolventes y diluyentes, excepto aquellos mencionados en la sección 6.1.

6.3 Vida útil

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso del producto reconstituido durante 8 horas a 25°C. Desde la perspectiva microbiológica, el producto debe usarse de inmediato. De no administrarse inmediatamente, el almacenamiento no deberá ser mayor a 8 horas, a temperatura ambiente. Una vez transferido a la jeringa, el producto debe utilizarse inmediatamente (véase también la sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en refrigeración (2°C – 8°C). No congelar. Conservar el recipiente en la caja para protegerlo de la luz.

Durante su vida útil, Beriate puede almacenarse a hasta 25°C, sin exceder un período de almacenamiento acumulado de 1 mes. Los períodos individuales a temperatura ambiente deben documentarse para cumplir con el período global de 1 mes.

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

Para condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del medicamento, véase la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases inmediatos

Viales de vidrio incoloro para inyectables (250 UI y 500 UI: Tipo I; 1000 UI: Tipo II), sellados al vacío con tapón de goma (bromobutilo), casquillo de aluminio y disco de plástico (polipropileno).

Presentaciones

Caja con 250 UI que contiene:

1 vial con polvo
1 vial con 2.5 ml de agua inyectable
1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

Caja con 500 UI que contiene:

1 vial con polvo
1 vial con 5 ml de agua inyectable
1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

Caja con 1000 UI que contiene:

1 vial con polvo
1 vial con 10 ml de agua inyectable
1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales para desechar el medicamento y manejo adicional

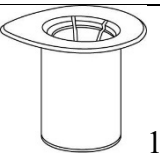
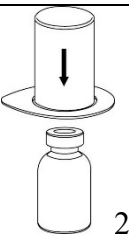

Vía de administración

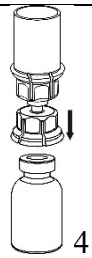


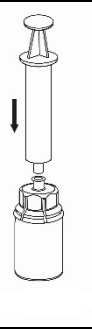
Instrucciones generales:

- La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. Ocasionalmente, pueden aparecer algunos fragmentos o partículas en el vial. El filtro incluido en el Mix2Vial elimina estas partículas. Esta filtración no afecta los cálculos de dosis. Después de filtrar y extraer (ver abajo) el producto reconstituido en la jeringa, el producto en la jeringa, debe ser inspeccionado visualmente antes de su administración para detectar particular y decoloración. No deben usarse soluciones turbias o con residuos en la jeringa (depósitos/partículas).
- Una vez que el producto es transferido a la jeringa, debe ser usado inmediatamente. **No** almacene el producto en la jeringa.
- La reconstitución y retiro del vial deben realizarse bajo condiciones asépticas.

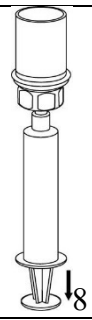
Reconstitución:

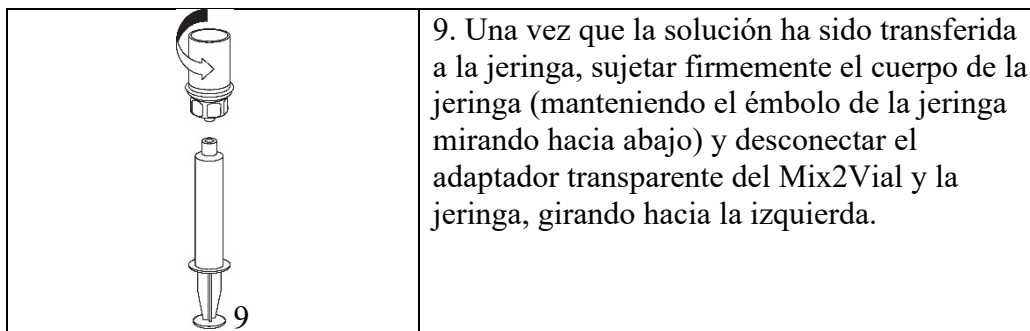
Permitir que el disolvente se atempere. Garantizar que las tapas desprendibles de los viales de producto y disolvente sean removidas y que los taponos se traten con una solución antiséptica y se dejen secar antes de abrir el paquete Mix2Vial.

	1. Abrir el paquete del Mix2Vial retirando la tapa. ¡No retirar el Mix2Vial del blíster!
	2. Colocar el vial de disolvente sobre una superficie lisa y limpia, y sujetarlo con fuerza. Tomar el Mix2Vial junto con el blíster y empujar la espiga en el extremo del adaptador azul hacia abajo , atravesando el tapón del vial de disolvente.
	3. Retirar cuidadosamente el blíster del dispositivo Mix2Vial, sujetándolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegurar que sólo se retire el blíster y no el dispositivo Mix2Vial.

 <p>4</p>	<p>4. Colocar el vial del producto sobre una superficie plana y firme. Invertir el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado y empujar la espiga del extremo del adaptador transparente hacia abajo encajándolo en el tapón del vial del producto. El disolvente se transferirá automáticamente al vial del producto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Con una mano, tome el lado del producto del set Mix2Vial y con la otra mano, tome el lado del disolvente y desenrosque el set con cuidado en sentido antihorario en dos piezas. Deseche el vial del disolvente con el adaptador azul Mix2Vial acoplado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Mueva suavemente el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se disuelva completamente. No agitar.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Extraiga aire en una jeringa vacía y estéril. Mientras el vial del producto está en posición vertical, conecte la jeringa al accesorio Luer Lock del Mix2Vial atornillándolo en sentido horario. Inyecte aire en el vial del producto.</p>

Extracción y aplicación:

 <p>8</p>	<p>8. Manteniendo el émbolo de la jeringa presionado, invertir el sistema y llevar la solución al interior de la jeringa, tirando despacio del émbolo.</p>
--	--



Para inyectar Beriate, se recomienda el uso de jeringas desechables de plástico, ya que las superficies de vidrio esmerilado de todas las jeringas de vidrio tienden a atorarse con soluciones de este tipo.

Administrar la solución lentamente por vía intravenosa (véase la sección 4.2), asegurándose de que no ingrese sangre a la jeringa llena del producto.

Todo medicamento no usado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

7. FABRICADO POR

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

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2020