

IMMUNATE®

Concentrado del complejo Factor VIII/ Factor Von Willebrand Humano

Inyectable liofilizado

Termotratado por Vapor y Solvente/Detergente (S/D)

Venta bajo Receta

Industria Austríaca

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla del producto liofilizado contiene:

Principio activo:			
Concentrado del complejo Factor VIII/ Factor von Willebrand Humano	250 UI	500 UI	1000 UI
Excipientes:			
Albumina Humana	5,8-15 mg	11,7-30 mg	23,3-60 mg
Ácido aminoacético	25 mg	25 mg	50 mg
Clorhidrato de lisina	25 mg	25 mg	50 mg
Cloruro de sodio	10 mg	10 mg	20 mg
Citrato de sodio dihidratado	25 mg	25 mg	50 mg
Cloruro de calcio dihidratado	3,1 mg	3,1 mg	6,2 mg

Cada frasco ampolla de diluyente contiene:

Agua para inyectable	5 ml	5 ml	10 ml
----------------------	------	------	-------

IMMUNATE® 250 UI, 500 UI y 1000 UI se presentan respectivamente en forma de polvo acompañados de líquido disolvente para la preparación de una solución inyectable endovenosa con un contenido nominal de 250 UI, 500 UI y 1000 UI de factor de coagulación VIII * por frasco ampolla respectivamente.

➤ IMMUNATE® 250 UI: La actividad del factor de von Willebrand ** es ≥ 190 UI. Luego de diluido con 5 ml de agua para inyectables, el producto contiene aproximadamente 50 UI/ml de factor de coagulación VIII y 38 UI/ml de factor von Willebrand humano.

➤ IMMUNATE® 500 UI: La actividad del factor de von Willebrand ** es ≥ 375 UI. Luego de diluido con 5 ml de agua para inyectables, el producto contiene aproximadamente 100 UI/ml de factor de coagulación VIII y 75 UI/ml de factor von Willebrand humano.

➤ IMMUNATE® 1000 UI: La actividad del factor de von Willebrand ** es ≥ 750 UI. Luego de diluido con 10 ml de agua para inyectables, el producto contiene aproximadamente 100 UI/ml de factor de coagulación VIII y 75 UI/ml de factor von Willebrand humano.

*: La potencia de factor de coagulación VIII se determinó frente al Estándar Internacional para concentrados de factor VIII de la OMS.

**: La actividad del cofactor ristocetina del Factor de von Willebrand humano se determinó frente al Estándar internacional concentrado del Factor de Von Willebrand de la OMS.

La potencia del factor VIII (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de IMMUNATE® es 70 ± 30 UI de FVIII/mg de proteína³. La potencia del FvW (UI) se determina utilizando el ensayo del cofactor de ristocetina de la Farmacopea Europea (FVW:RCO).

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 de von Willebrand es de 100 UI de factor VIII por mg de proteína.

Producido a partir del plasma de donantes humanos.

ACCION TERAPEUTICA

Antihemorrágico, combinación de factor de coagulación VIII y factor de Von Willebrand.

Código ATC: B02BD06

INDICACIONES

Tratamiento y profilaxis de los episodios de sangrado causados por deficiencia del factor de coagulación VIII congénita (Hemofilia A) o adquirida. Síndrome de von Willebrand-Jürgens con deficiencia de factor VIII, si no se encuentra disponible una preparación efectiva para la enfermedad de von Willebrand y cuando el tratamiento único con Desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII / factor de von Willebrand se compone de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con funciones fisiológicas diferenciadas.

Cuando es infundido a pacientes hemofílicos, el factor VIII se une al factor de Von Willebrand en la circulación del paciente.

El factor VIII activado actúa como cofactor para el factor IX activado y acelera la formación de factor X activado a partir del factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina, la cual, a su vez libera fibrina del fibrinógeno, a partir de lo cual se puede iniciar la formación del coágulo. La hemofilia A es una alteración, condicionada por el sexo, de la coagulación sanguínea, causada por un nivel plasmático reducido de factor VIII: C. Ello genera fuertes sangrados, ya sea espontáneos o como consecuencia de traumas accidentales o quirúrgicos, en las articulaciones, los músculos o los órganos internos. Mediante la terapia de reemplazo se logra aumentar los niveles plasmáticos del factor VIII, produciéndose, así, de forma transitoria, una corrección de la deficiencia del factor VIII y de la capacidad de coagulación.

Por su parte, el factor de von Willebrand (FvW), además de actuar como proteína estabilizadora del factor VIII, facilita la adhesión de los trombocitos a los sitios donde se produjo una lesión vascular, interviene en la agregación plaquetaria.

Propiedades farmacocinéticas

Todos los parámetros farmacocinéticos de IMMUNATE® fueron medidos en sujetos con Hemofilia A severa (Factor VIII $\leq 1\%$). El análisis de muestras de plasma fue hecho por el laboratorio central utilizando el ensayo de Factor VIII cromogénico. Los parámetros farmacocinéticos derivados del estudio cruzado de IMMUNATE® en 18 pacientes previamente tratados mayores de 12 años de edad se muestran en la siguiente tabla 1.

Tabla 1 - Resumen de los parámetros farmacocinéticos para IMMUNATE® en 18 pacientes con Hemofilia A severa (dosis = 50 UI/Kg):

Parámetro	Media	DE	Media	IC 90%
AUC _{0-∞} ([UIxh]/ml)	12,2	3,1	12,4	11,1 a 13,2
C _{max} (UI/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8 a 1,0
T _{max} (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
Clearance (ml/h)	283	146	232	199 a 254
Tiempo de residencia media (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

Datos preclínicos de seguridad

El factor VIII de origen humano de IMMUNATE® es un componente fisiológico del plasma humano y se comporta como el Factor VIII corporal mismo.

Los datos no clínicos no revelan riesgos particulares para los humanos, de acuerdo con estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicidad de dosis repetida, tolerancia local e inmunogenicidad.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe efectuarse bajo la supervisión de un profesional experimentado en hemofilia.

Seguimiento del tratamiento

Para un monitoreo más preciso de la dosificación y de la frecuencia de las aplicaciones durante el período de tratamiento, se recomienda efectuar determinaciones de los niveles plasmáticos del factor VIII. Especialmente en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, resulta imprescindible el monitoreo analítico preciso de la terapia de reemplazo (actividad del factor VIII). Los pacientes, individualmente, pueden diferir en sus reacciones al factor VIII, las recuperaciones *in vivo* y los tiempos de vida media. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

Posología

a) Administración en hemofilia A

La posología y la duración de la terapia de reemplazo están determinadas por el grado de deficiencia de factor VIII, el lugar y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente.

Las unidades administradas de factor VIII se expresan en Unidades Internacionales (UI), derivadas del Patrón actualizado de la OMS para productos con factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa ya sea como porcentaje (respecto de plasma humano normal), o en Unidades Internacionales (respecto de un Patrón Internacional para productos con factor VIII).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII corresponde a la cantidad de factor VIII presente en 1 ml de plasma fresco normal.

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la comprobación empírica de que 1 UI de factor VIII /kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VIII en 2%.

La dosis necesaria se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades necesarias} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{Incremento deseado del factor VIII (\%)} \times 0,5$$

La dosis y frecuencia se ajustan en base a la efectividad clínica del producto en cada caso individual.

Hemorragias e intervenciones quirúrgicas

En los eventos hemorrágicos listados a continuación, la actividad de factor VIII en el período especificado no deberá caer por debajo de los niveles plasmáticos indicados.

La siguiente tabla 2 contiene valores orientativos para la dosificación en casos de hemorragia e intervenciones quirúrgicas:

Magnitud de la hemorragia / Tipo de intervención quirúrgica	Nivel plasmático necesario de Factor VIII (% de lo normal) (UI /dl)	Frecuencia de la administración (horas)/ Duración del tratamiento (días)
<u>Hemorragia</u>		
Hemorragia articular en etapa temprana, hemorragias musculares o en la cavidad bucal.	20 - 40	Repita infusiones cada 12 - 24 horas durante por lo menos 1 día, hasta que el sangrado, estimado a través de la sensación dolorosa se detenga o se logre la curación.
Hemorragia articular más pronunciada, hemorragia muscular o hematoma.	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta eliminación de los dolores y los daños agudos.
Hemorragias con peligro para la vida	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 - 24 horas hasta que pase el peligro para el paciente.

<u>Intervenciones quirúrgicas</u>		
<i>Intervenciones menores</i> Incluye extracciones dentales.	30 - 60	Infusión cada 24 horas durante por lo menos 1 día hasta la curación de la herida.
<i>Intervenciones mayores</i>	80 - 100 (pre y posoperatorio)	Repetir la infusión cada 8 - 24 horas hasta lograr una cicatrización apropiada, luego tratamiento durante por lo menos 7 días, a fin de mantener de forma sostenida la actividad del factor VIII en un valor del 30 al 60 % (UI/dl).

En ciertas circunstancias (por ejemplo, presencia de un inhibidor de bajo título) pueden ser necesarias dosificaciones mayores que las calculadas.

Profilaxis a largo plazo:

Para la profilaxis de sangrado a largo plazo en pacientes con Hemofilia A severa, las dosis habituales son de 20 - 40 UI /kg de peso corporal a intervalos de 2 - 3 días. En muchos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más elevadas.

b) 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 FvW, el médico tratante debe saber que el tratamiento continuo puede causar un aumento excesivo de factor VIII:C, lo cual puede conducir a un mayor riesgo de trombosis.

Población pediátrica

El producto debe ser usado con precaución en niños menores de 6 años de edad, ya que presentan una exposición limitada a los productos de Factor VIII, por lo que se dispone de datos clínicos limitados respecto a este grupo de pacientes.

La dosificación en la hemofilia A en niños y adolescentes < 18 años se basa en el peso corporal y, por lo tanto, suele basarse en las mismas directrices que para los adultos. La cantidad y frecuencia de administración deben orientarse siempre a la eficacia clínica en cada caso individual. (ver "Advertencias y precauciones"). En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Modo de administración

Uso intravenoso

IMMUNATE® debe ser inyectado por vía endovenosa lentamente, a una velocidad que no supere los 2 ml/min.

Para reconstituir utilice únicamente el set provisto en el envase. La reconstitución de IMMUNATE® debe efectuarse inmediatamente antes de su utilización ya que la preparación no contiene conservantes.

Se aconseja lavar los dispositivos de acceso venoso implantados con solución salina isotónica antes y después de la infusión de IMMUNATE®.

Reconstitución de IMMUNATE®

Trabajar en forma aséptica

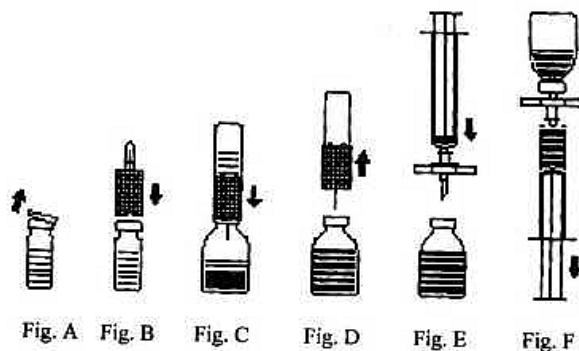
1. Llevar el disolvente (agua para inyectable), en el frasco ampolla cerrado, a temperatura ambiente (máximo 37 °C).
2. Remover los capuchones de seguridad de ambos frascos ampolla de polvo y disolvente (Figura. A), y desinfectar los tapones de caucho de ambos frascos ampolla.
3. Colocar el borde ondulado del dispositivo de transferencia sobre el frasco ampolla con disolvente y presionar hasta incrustar (Figura. B).

- Retirar la cubierta de protección del otro extremo del conjunto de transferencia, cuidando de no tocar el extremo opuesto.
- Invierta el conjunto de transferencia con el frasco ampolla de disolvente adjunto sobre el frasco ampolla de polvo e introduzca la aguja libre a través del tapón de caucho del frasco ampolla de polvo (figura C). El disolvente se introducirá en el frasco ampolla del polvo por vacío.
- Después de aproximadamente un minuto, desconecte los dos frascos ampolla retirando el equipo de transferencia con el frasco ampolla de disolvente adjunto del frasco ampolla de polvo (figura D). Ya que la preparación se disuelve fácilmente, sólo ligeramente agitar el frasco ampolla de concentrado. **NO AGITE EL CONTENIDO DEL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE. NO INVIERTA EL FRASCO AMPOLLA DEL POLVO HASTA QUE ESTÉ LISTO PARA RETIRAR EL CONTENIDO.**
- En los productos parenterales como IMMUNATE®, después de la reconstitución y antes de su administración, se debe controlar visualmente la presencia de partículas o coloraciones extrañas. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Aun cuando el procedimiento de reconstitución se haya efectuado siguiendo estrictamente las indicaciones, en algunos casos pueden aparecer pequeñas partículas observables a simple vista. Estas partículas se eliminan mediante el dispositivo filtrante incluido en el envase. La filtración no reduce la concentración de principio activo que figura en el envase. No deben utilizarse soluciones del producto reconstituido que estén turbias o presenten depósitos.

Infusión o Inyección:

Trabajar en forma aséptica

- A fin de impedir que las partículas de goma que pudieran haberse desprendido del tapón durante su perforación sean inyectadas (riesgo de microembolias), para extraer la solución a inyectar se utiliza el dispositivo de filtración incluido en el envase del producto. Montar el dispositivo de filtración en la jeringa descartable que viene en el envase y con la punta perforar el tapón de goma del frasco ampolla (figura E).
- Desconecte la jeringa por un momento del set de filtro. Entrará aire al frasco ampolla del polvo y cualquier tipo de espuma desaparecerá. Luego retire la solución dentro de la jeringa a través del filtro (figura F).
- Desconecte la jeringa del set de filtro y lentamente inyecte la solución intravenosa (velocidad máxima de inyección: 2 ml/min) con el equipo de infusión con alas cerrado incluido (o la aguja desechable incluida).



Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Una vez finalizada la aplicación, desmontar todo y colocar, junto con la jeringa o el dispositivo para infusión, dentro del envase del producto para su descarte, a fin de evitar perjuicios a otras personas. Para dejar constancia de la utilización del preparado pegar en la historia clínica la etiqueta autoadhesiva que viene con el envase.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con IMMUNATE®. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que discontinúen el uso del producto medicinal de inmediato y ponerse en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria generalizada, erupción cutánea, enrojecimiento, prurito, edema (incluido el edema facial y palpebral), opresión en el pecho, sibilancias, disnea, dolor en el pecho, taquicardia, hipotensión y anafilaxia hasta el 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) del factor VIII es una complicación conocida que aparece durante el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Esos inhibidores son siempre inmunoglobulinas IgG que actúan contra la actividad procoagulante del factor VIII, y su título se expresa en Unidades de Bethesda (U.B.) /ml de plasma (Ensayo de Bethesda modificado). El riesgo de generar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor de coagulación VIII, y alcanza su máximo durante los primeros 50 días de tratamiento, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de título bajo que están presentes de forma transitoria o que permanecen consistentemente 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 del factor VIII de la coagulación deben ser monitoreados estrechamente 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 de inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser administrado por médicos con experiencia en la atención de la hemofilia e inhibidores contra el factor VIII.

Eventos cardiovasculares

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

Pacientes con enfermedad de von Willebrand

Inhibidores

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad de FVW:RCO, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si existen inhibidores contra el factor de von Willebrand. En pacientes con altos niveles 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, en particular 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. De acuerdo con las recomendaciones actuales se debe instituir la profilaxis contra el tromboembolismo venoso. Dado que IMMUNATE® contiene una cantidad relativamente alta de factor VIII en relación con el FVW, el médico tratante debe saber que el tratamiento continuo puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En 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.

Las medidas estandarizadas destinadas a la prevención de infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano comprenden la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y de los pools de plasma en búsqueda de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos efectivos de elaboración para la inactivación/remoción de virus. Pese a ello cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano no puede

excluirse en su totalidad la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a virus y otros agentes patógenos desconocidos o nuevos.

Los procedimientos empleados resultan efectivos para los virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC y para virus no encapsulados como el VHA. Los procedimientos empleados pueden resultar de efectividad limitada para la mayoría de los virus carentes de cubierta, como el Parvovirus B19. Las infecciones por Parvovirus B19 en mujeres embarazadas (infección fetal) y personas con deficiencias inmunitarias o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica) pueden provocar graves enfermedades.

Cuando se utilizan concentrados de factor VIII provenientes de plasma humano, es aconsejable la vacunación previa contra las Hepatitis A y B.

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.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 19,6 mg de sodio por frasco ampolla, lo que equivale aproximadamente al 1% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Población pediátrica

El producto debe utilizarse con precaución en niños menores de 6 años, con exposición limitada a productos de factor VIII, ya que se dispone de datos clínicos limitados para este grupo de pacientes.

Las advertencias y precauciones indicadas se aplican tanto a adultos como a pacientes pediátricos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios experimentales en animales con factor VIII. Basado en la baja incidencia del Hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia respecto del uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia. En consecuencia, IMMUNATE® debe ser usado durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.

No se han establecido los efectos de IMMUNATE® sobre la fertilidad.

Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros medicamentos para su inyección, excepto el agua estéril para inyección adjunto en el producto, antes de la administración ya que esto podría poner en peligro la eficacia y seguridad del producto. Sólo deben utilizarse los equipos de infusión provistos, puesto que como consecuencia de la absorción de Factor VIII de la coagulación humana a las superficies internas de algunos equipos de infusión puede tener lugar un fracaso terapéutico.

Efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria

No existe información de los efectos de IMMUNATE® sobre la capacidad de manejar y manejar maquinaria.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Con IMMUNATE® no se han realizado estudios de interacción.

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

REACCIONES ADVERSAS

Posibles reacciones adversas con productos de factor VIII derivados del plasma humano:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, ardor y picazón en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, erupción cutánea, cefalea, urticaria, prurito, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, sensación de opresión en el pecho, disnea, hormigueo, vómitos, sibilancias). En algunos casos puede progresar a anafilaxia severa (incluido shock). Se debe aconsejar a los pacientes contactar a su médico si estos síntomas aparecen (*Ver "Advertencias y precauciones"*)

En pacientes con hemofilia A que desarrollan anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII o contra el factor von Willebrand, esta situación se manifiesta como respuesta clínica insuficiente. En esos casos, es aconsejable concurrir al profesional actuante en el tratamiento de la hemofilia.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar muy raramente anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Si se producen

estos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden ocurrir 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. La administración de grandes cantidades del producto puede provocar hemólisis en pacientes según su grupo sanguíneo A, B o AB.

Respecto a la seguridad en cuanto a la transmisión de agentes transmisibles ver “*Advertencias y precauciones*”.

Efectos adversos basados en reportes provenientes de estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización de IMMUNATE®:

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta 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 ($< 1/10.000$), Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación Estándar por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente ¹
Trastornos del sistema linfático	Inhibición del Factor VIII	Poco frecuente (PTP) ² Muy frecuente (PUP) ²
	Coagulopatía	Desconocido
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	Desconocido
	Mareos	Desconocido
	Cefalea	Desconocido
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Desconocido
Trastornos cardíacos	taquicardia	Desconocido
	Palpitaciones	Desconocido
Trastornos vasculares	Hipotensión	Desconocido
	Enrojecimiento	Desconocido
	Palidez	Desconocido
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea	Desconocido
	Tos	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Desconocido
	Náuseas	Desconocido
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Desconocido
	Erupción cutánea (incluyendo erupción cutánea eritematosa y papular)	Desconocido
	Prurito	Desconocido
	Eritema	Desconocido
	Hiperhidrosis	Desconocido
	Neurodermatitis	Desconocido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Desconocido
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Dolor en el pecho	Desconocido
	Molestia en el pecho	Desconocido
	Edema (incluyendo periférico, palpebral y edema facial)	Desconocido
	Fiebre	Desconocido

	Escalofríos	Desconocido
	Reacción en el sitio de infusión (incluyendo ardor)	Desconocido
	Dolor	Desconocido

¹una reacción de hipersensibilidad en 329 infusiones 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 severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

En Argentina:

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

En Uruguay:

Si experimenta efectos adversos, consulte a un profesional de la salud, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento. Agradecemos se comuniquen los mismos a la unidad de farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública, al correo farmacovigilancia@msp.gub.uy o al teléfono 24028032 y al departamento de farmacovigilancia de Fármaco Uruguayo vía mail a farmaco@fu.com.uy o vía telefónica al 2215 2302.

SOBREDOSIFICACION

Se desconocen los síntomas de la sobredosificación con factor VIII.

Eventos tromboembólicos pueden suceder ver "*Advertencias y Precauciones*".

Puede ocurrir hemólisis en pacientes con grupos sanguíneos A, B, o AB ver "*Advertencias y Precauciones*".

En Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

En Uruguay:

En caso de ingesta accidental o sobredosis, debe realizarse la consulta médica y comunicarse con el centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Avenida Italia, s/n Hospital de Clínicas, tel 1722.

PRESENTACIÓN

- Frasco ampolla conteniendo 250 UI o 500 UI de Factor VIII con frasco ampolla conteniendo 5 ml de solvente y un equipo de disolución e inyección.
- Frasco ampolla conteniendo 1000 UI de Factor VIII con frasco ampolla conteniendo 10 ml de solvente y un equipo de disolución e inyección.

Puede que no todas las presentaciones estén comercializadas.

CONSERVACIÓN

Almacenar y transportar refrigerado (2°C-8°C). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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 usar de inmediato. Si no se

usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario. El producto reconstituido no se debe volver a colocar en la heladera.

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 la heladera, sino que se debe usar de inmediato o se debe desechar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

Takeda Manufacturing Austria AG, Lange Allee 24, Viena, Austria

En Argentina:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.291.

Importado y comercializado por:

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Directora Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha última revisión: Marzo 2024 - Disposición: DI-2024-2885

En Uruguay:

Control médico recomendado

Infusión IV

Titular de la autorización de comercialización

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Viena, Austria

Representante en Uruguay

Fármaco Uruguayo S.A

Avda. Damaso Antonio Larrañaga 4479;

Montevideo-Uruguay

Dirección Técnica: Q.F Marcelo Quevedo

Ley 15443. Reg. M.S.P N°:35.283/35.284