

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para recibir HELIXATE FS de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa sobre HELIXATE FS.

HELIXATE FS (factor antihemofílico [recombinante], formulado con sacarosa)

Polvo liofilizado para reconstitución; para uso intravenoso

Aprobación inicial en EE. UU.: 1993

INDICACIONES Y USO

Helixate FS es un factor antihemofílico (recombinante) indicado para:

- tratamiento y control a demanda de episodios hemorrágicos en adultos y niños con hemofilia A;
- manejo perioperatorio de hemorragias en adultos y niños con hemofilia A;
- profilaxis sistemática para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en niños con hemofilia A, y para reducir el riesgo de daños articulares en niños sin daño preexistente en las articulaciones;
- profilaxis sistemática para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en adultos con hemofilia A.

Helixate FS no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa únicamente.

Cada vial de Helixate FS contiene la cantidad indicada en la etiqueta de factor VIII recombinante expresada en unidades internacionales (UI, unidad).

Control de episodios hemorrágicos y manejo perioperatorio (2.1):

- Dosis (unidades) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % de la normalidad) x 0.5 (UI/kg por UI/dl)
- Ajuste las dosis en función de la respuesta clínica del paciente.
- Determine la frecuencia del tratamiento en función del tipo de episodio hemorrágico.

Para profilaxis sistemática en los adultos: 25 unidades/kg tres veces por semana (2.1).

Para profilaxis sistemática en los niños: 25 unidades/kg cada dos días (2.1).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Disponible en forma de polvo liofilizado envasado en viales de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 y 3000 UI (3).

CONTRAINDICACIONES

No administre este producto en pacientes que tengan reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, tales como anafilaxia a las proteínas de ratón o hámster o a otros constituyentes del producto (4).

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis
- 2.2 Preparación y reconstitución
- 2.3 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Anticuerpos neutralizantes
- 5.3 Factores de riesgo cardiovascular
- 5.4 Análisis clínicos de vigilancia

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Farmacovigilancia

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Helixate® FS es un factor antihemofílico recombinante indicado para:

- tratamiento y control a demanda de episodios hemorrágicos en adultos y niños con hemofilia A;
- manejo perioperatorio de hemorragias en adultos y niños con hemofilia A;
- profilaxis sistemática para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en niños con hemofilia A, y para reducir el riesgo de daños articulares en niños sin daño preexistente en las articulaciones;
- profilaxis sistemática para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en adultos con hemofilia A.

Helixate FS no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Apto para administración por vía intravenosa únicamente después de su reconstitución.

2.1 Dosis

La posología y la duración del tratamiento dependerán de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la magnitud de la hemorragia y el estado clínico del

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, incluso la anafilaxia. Si se producen los síntomas, suspenda la infusión de Helixate FS y administre un tratamiento adecuado (5.1).
- En los pacientes que reciben productos que contienen el factor VIII (como Helixate FS) pueden formarse anticuerpos neutralizantes de la actividad. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos previstos de actividad del factor VIII, o si no se controla la hemorragia con la dosis prevista, realice un análisis que determine la concentración de inhibidores del factor VIII (5.2).
- Una vez normalizada la coagulación mediante tratamiento con el factor VIII, la aparición de factores de riesgo cardiovasculares podría ser igual al riesgo en pacientes no hemofílicos (5.3).
- Cuando esté indicado, vigile los niveles plasmáticos del factor VIII durante las infusiones (5.4).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 4\%$) observadas en ensayos clínicos son la formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) en pacientes no tratados previamente (PNTP) y en pacientes que recibieron tratamiento mínimo (PTM); reacciones de hipersensibilidad cutánea (p. ej., erupción, prurito, urticaria); reacciones en el lugar de la infusión (p. ej., inflamación, dolor), e infecciones asociadas al dispositivo de acceso venoso central (DAVC).

Para comunicar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame al Departamento de Farmacovigilancia de CSL Behring al 1-866-915-6958, o comuníquese con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: No hay datos sobre seres humanos ni animales. Utilice este producto solo cuando sea obviamente necesario (8.1).
- Uso en la población pediátrica: La depuración del factor VIII puede ser mayor en los niños (de 4.4 a 16 años de edad). Puede que se requiera hacer ajustes de las dosis (8.4).

Consulte en la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES y el prospecto para pacientes aprobado por la FDA

Actualizado: 5/2016

- 8.2 Trabajo de parto y parto
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso en la población pediátrica
- 8.5 Uso en la población geriátrica

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 ESTUDIOS PRECLÍNICOS DE TOXICIDAD

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 BIBLIOGRAFÍA

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

paciente¹. Es especialmente importante controlar atentamente el tratamiento de reposición en casos de cirugía mayor o episodios hemorrágicos potencialmente mortales.

Cada vial de Helixate FS contiene la potencia del factor VIII recombinante (FVIIIr) expresada en unidades internacionales (UI, unidad) indicada en la etiqueta. Una UI (unidad), según la define el patrón para el factor VIII humano de coagulación de la sangre de la Organización Mundial de la Salud, es aproximadamente igual al nivel de actividad del factor VIII que se encuentra en un 1 ml de mezcla de plasma humano combinado fresco.

El aumento máximo previsto del nivel del factor VIII *in vivo* expresado en UI/dl (o % de la normalidad) puede calcularse mediante las fórmulas siguientes:

$$\text{Dosis (unidades)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (UI/dl o \% de la normalidad)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

$$\text{UI/dl (o \% de la normalidad)} = \text{dosis total (UI)} / \text{peso corporal (kg)} \times 2 \text{ [UI/dl] / [UI/kg]}$$

La dosis se debe ajustar en función de la respuesta clínica del paciente. Los pacientes pueden presentar distintas respuestas farmacocinéticas (p. ej., semivida, recuperación *in vivo*) y clínicas a Helixate FS^{2,3,4}. Si bien puede calcularse la dosis según las ecuaciones anteriores, se recomienda encarecidamente que se realicen los

análisis clínicos correspondientes, incluso análisis seriados de la actividad del factor VIII [ver Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.3)].

Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

En la tabla 1 se indican las recomendaciones posológicas del tratamiento a demanda con Helixate FS y el control de los episodios hemorrágicos. El objetivo del tratamiento es mantener un nivel plasmático de actividad del factor VIII equivalente o superior al de los niveles plasmáticos (en % de la normalidad o en UI/dl) indicados en la tabla 1.

Tabla 1 Posología para el tratamiento a demanda y el control de episodios hemorrágicos

Tipo de episodios hemorrágicos	Nivel necesario del factor VIII (UI/dl o % de la normalidad)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis precoz, hemorragias menores musculares o bucales.	20 – 40	10 – 20	Si se evidencia más hemorragia, repetir la dosis.	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemorragia en los músculos, hemorragia en la cavidad bucal, hemartrosis franca y traumatismos conocidos.	30 – 60	15 – 30	12 – 24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Mayor Hemorragia gastrointestinal. Hemorragia intracraneal, intraabdominal o intratorácica, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retrofaríngeos o retroperitoneales o vaina del psoas iliaco. Fracturas. Traumatismos en la cabeza.	80 – 100	Inicial: 40 – 50 Repetición: 20 – 25	8 – 12	Hasta que se resuelva la hemorragia

Manejo perioperatorio

En la tabla 2 se indican las recomendaciones posológicas de Helixate FS durante una intervención quirúrgica (manejo perioperatorio). El objetivo del tratamiento es mantener un nivel plasmático de actividad del factor VIII equivalente o superior al de los niveles plasmáticos (en % de la normalidad o en UI/dl) indicados en la tabla 2.

Tabla 2 Posología para el manejo perioperatorio

Tipo de intervención quirúrgica	Nivel necesario del factor VIII (UI/dl o % de la normalidad)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Incluidas extracciones dentales	30 – 60	15 – 30	12 – 24	Hasta que se resuelva la hemorragia.
Mayor Algunos ejemplos son amigdalectomía, herniotomía inguinal, sinovioctomía, artroplastia total de rodilla, craneotomía, osteosíntesis, traumatismos.	100	50 Dosis preoperatoria para alcanzar una actividad del 100%.	6 – 12 para mantener la actividad del FVIII en el intervalo deseado	Hasta que se complete la cicatrización.

Profilaxis sistemática en adultos

La dosis recomendada para la profilaxis sistemática es de 25 unidades/kg de peso corporal, tres veces por semana.

Profilaxis sistemática en niños

La dosis recomendada para la profilaxis sistemática es de 25 UI/kg de peso corporal cada dos días⁵.

2.2 Preparación y reconstitución

Helixate FS se administra por inyección intravenosa tras su reconstitución. Los pacientes deben seguir los procedimientos específicos de reconstitución y administración indicados por sus médicos.

Reconstituya y administre Helixate FS con ayuda de los componentes suministrados en cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.

La reconstitución y administración del producto y la manipulación del juego de administración y las agujas deben efectuarse con precaución, ya que la punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos como el VIH (sida) y la hepatitis. Coloque las agujas en un recipiente para objetos punzantes después de usarlas una sola vez. Deseche todo el equipo (incluido cualquier producto Helixate FS reconstituido) en un recipiente adecuado. Si se produce una lesión, obtenga atención médica inmediata.

Si tiene preguntas sobre el manejo, la reconstitución y la administración de Helixate FS, llame al Departamento de Asuntos Médicos de CSL Behring (CSL Behring Medical Affairs) al 1-800-504-5434.

Para obtener instrucciones, los pacientes deben seguir las recomendaciones indicadas en el prospecto para pacientes aprobado por la FDA.

A continuación se ofrecen pautas generales para la reconstitución de Helixate FS.

- Trabaje sobre una superficie limpia y lávese muy bien las manos con agua tibia y jabón antes de realizar los procedimientos.
- Reconstituya el producto con los componentes suministrados en cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.
- Antes de administrar el producto reconstituido, fíltrelo para eliminar las posibles partículas presentes en la solución. La filtración se efectúa mediante el adaptador de viales Mix2Vial™.

Transferencia por vacío y reconstitución

1. Prepare el producto en condiciones asépticas.
2. Entibie el diluyente sin abrir y el concentrado hasta una temperatura que no supere los 37°C (99 °F).
3. Coloque el vial del producto, el vial del diluyente y el Mix2Vial sobre una superficie plana.
4. Antes de abrir el envase del Mix2Vial, asegúrese de que se hayan retirado las tapas abatibles de los viales del producto y el diluyente y de que los tapones se hayan tratado con una solución aséptica y dejado secar.
5. Abra el envase del Mix2Vial desprendiendo su tapa (fig. 1).



Figura 1

Deje el Mix2Vial en el envase transparente. Coloque el vial del diluyente sobre una superficie nivelada y sujételo con firmeza. Agarre el Mix2Vial junto con su envase y encaje el extremo azul en el tapón del diluyente (fig. 2).



Figura 2

6. Con cuidado, extraiga el envase transparente del juego Mix2Vial. Asegúrese de levantar únicamente el envase y no el juego Mix2Vial (fig. 3).



Figura 3

7. Con el vial del producto apoyado firmemente sobre una superficie, invierta el vial del diluyente (aún acoplado al juego) y encaje el adaptador transparente en el tapón del vial del producto (fig. 4). El diluyente se transferirá automáticamente al vial del producto.



Figura 4

8. Con los viales del diluyente y del producto aún acoplados, haga girar suavemente el vial del producto para garantizar que el polvo se disuelva por completo (fig. 5). No agite el vial.



Figura 5

9. Mientras con una mano sujeta el lado del producto del juego Mix2Vial, con la otra sujete el lado azul del diluyente del juego Mix2Vial y desenrosque el juego a fin de separar las dos partes (fig. 6).

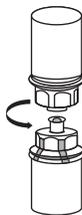


Figura 6

10. Aspire aire dentro de una jeringa estéril vacía. Manteniendo el vial del producto en posición vertical (boca arriba), enrosque la jeringa al juego Mix2Vial. Inyecte aire en el vial del producto. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, invierta el sistema (de modo que quede boca abajo) y retraiga lentamente el émbolo para aspirar el concentrado al interior de la jeringa (fig. 7).



Figura 7

11. Ahora que el concentrado se ha transferido al interior de la jeringa, desenrosque la jeringa del juego Mix2Vial mientras la sujeta firmemente por el cilindro (mantenga el émbolo de la jeringa hacia abajo) (fig. 8). Acople la jeringa a un juego de administración fabricado con tubos de microcalibre; el uso de otros juegos de administración sin tubos de microcalibre podría aumentar la retención de la solución dentro del juego.



Figura 8

12. Si un mismo paciente ha de recibir más de un frasco, antes de acoplar la aguja de punción venosa puede cargarse el contenido de dos frascos dentro de la misma jeringa a través de dos juegos Mix2Vial distintos sin usar.

2.3 Administración

Apto para administración por vía intravenosa únicamente después de su reconstitución.

- Inspeccione visualmente Helixate FS en busca de partículas y cambios en la coloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si la solución está turbia o presenta una coloración extraña, deséchela.
- Conserve el Helixate FS reconstituido a temperatura ambiente antes de su administración, pero adminístrelo dentro de un plazo de 3 horas.
- Administre Helixate FS por espacio de 1 a 15 minutos. Adapte la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente. Tome el pulso antes y durante la administración de Helixate FS. Si la frecuencia del pulso aumenta de manera considerable, reduzca la velocidad de administración o interrumpa temporalmente la infusión para permitir que los síntomas desaparezcan rápidamente.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Helixate FS está disponible en forma de polvo liofilizado envasado en viales de vidrio de un solo uso, que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 y 3000 unidades internacionales (UI, unidad).

Cada vial de Helixate FS está etiquetado con la actividad del factor antihemofílico recombinante expresada en unidades internacionales por vial. Esta asignación de potencia emplea un patrón de concentrado del factor VIII que se remite a un patrón internacional de la OMS para los concentrados de factor VIII, y se evalúa con una metodología apropiada para garantizar la exactitud de los resultados.

4 CONTRAINDICACIONES

Helixate FS está contraindicado en pacientes que tengan reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida anafilaxia a las proteínas de ratón o hámster u otros constituyentes del producto (sacarosa, glicina, histidina, sodio, cloruro de calcio, polisorbato 80, imidazol, fosfato de tri-n-butilo y cobre).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad (incluso anafilaxia) con Helixate FS. Entre los síntomas notificados figuran edema facial, rubefacción, ronchas, disminución de la presión arterial, náuseas, erupción, agitación, falta de aliento, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, urticaria y vómitos.

Helixate FS contiene cantidades mínimas de proteínas de inmunoglobulina G de ratón (MulG) y de hámster (BHK) [ver Descripción (11)]. Los pacientes tratados con este producto pueden presentar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos. Suspenda la administración de Helixate FS si aparecen síntomas y consiga inmediatamente tratamiento de emergencia.

5.2 Anticuerpos neutralizantes

Se ha informado sobre la presencia de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) después de la administración de Helixate FS, sobre todo en pacientes no tratados previamente (PNTP) [ver Reacciones adversas (6)]. Vigile atentamente a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII; realice para esto observaciones clínicas y análisis clínicos adecuados⁶. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos previstos de actividad del factor VIII, o si no se controla la hemorragia con la dosis prevista, realice un análisis que determine la concentración de los inhibidores del factor VIII [ver Advertencias y precauciones (5.4)].

5.3 Factores de riesgo cardiovascular

Cuando el tratamiento con factor VIII normaliza la coagulación, los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden correr el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos.

5.4 Análisis clínicos de vigilancia

- Cuando esté clínicamente indicado, vigile los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII mediante el análisis de coagulación de una etapa, para confirmar que se logren y mantengan niveles suficientes del factor VIII [ver Posología y forma de administración (2)].
- Vigile si se presentan inhibidores del factor VIII. Realice un análisis para determinar si está presente un inhibidor del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos previstos de actividad del factor VIII, o si no se controla la hemorragia con la dosis prevista de Helixate FS, determine la actividad de inhibidores en unidades Bethesda (UB).
 - Si el inhibidor es inferior a 10 UB/ml, la administración de una cantidad adicional de concentrado de Helixate FS podría neutralizarlo y permitir una respuesta hemostática adecuada.
 - Si la actividad del inhibidor es superior a 10 UB/ml, puede que no se logre la hemostasis apropiada. La actividad de los inhibidores podría aumentar después de la infusión de Helixate FS como consecuencia de una respuesta anamnésica al factor VIII. El tratamiento y el control a demanda de las hemorragias en este tipo de pacientes requieren recurrir a otros fármacos y estrategias terapéuticas.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves observadas con Helixate FS son reacciones de hipersensibilidad sistémica, incluidas reacciones broncoespasmódicas y/o hipotensión y anafilaxia, y el desarrollo de inhibidores de alta actividad que requieren alternativas de tratamiento al factor VIII.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 4\%$) observadas en ensayos clínicos fueron: formación de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PNTP) y en pacientes que recibieron tratamiento mínimo (PTM); reacciones de hipersensibilidad cutánea (p. ej., erupción, prurito); reacciones en el lugar de la infusión (p. ej., inflamación, dolor), e infecciones asociadas al dispositivo de acceso venoso central (DAVC).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices de ensayos clínicos para otro fármaco y quizás no reflejen los índices observados en la práctica clínica.

Pacientes tratados previamente (PTP)

Durante los estudios clínicos sin enmascaramiento realizados en 73 pacientes tratados previamente (PTP), se comunicaron 24 reacciones adversas durante el transcurso de 24,936 infusiones.

En la tabla 3 (a continuación) se muestran las reacciones adversas notificadas por $\geq 4\%$ de los pacientes.

Tabla 3 Reacciones adversas (RA) en pacientes tratados previamente con una frecuencia $\geq 4\%$ (intervalo de edad: 12–59 años)

Grupo SOC primario según MedDRA	Término preferente	N = 73 RA (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito	6 (8.2%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de infusión	3 (4.1%)
SOC: Categoría de órgano, aparato o sistema		

Pacientes no tratados previamente (PNTP) y pacientes con tratamiento mínimo (PTM)

En estudios clínicos con PNTP y PTM pediátricos se comunicaron 29 reacciones adversas en el transcurso de 9,389 infusiones.

En la tabla 4 (a continuación) se muestran las reacciones adversas notificadas por \geq 4% de los pacientes.

Tabla 4 Reacciones adversas (RA) en pacientes no tratados previamente y pacientes que recibieron tratamiento mínimo con una frecuencia \geq 4% (intervalo de edad: 2-27 meses)

Grupo SOC primario según MedDRA	Término preferente	N = 61 RA (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, urticaria	10 (16%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII (anticuerpos neutralizantes)	9 (15%) [†]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de infusión	4 (7%)
SOC: Categoría de órgano, aparato o sistema		

[†] El denominador para inhibidores *de novo* es N = 60, ya que uno de los pacientes presentó un inhibidor preexistente.

Pacientes con tratamiento mínimo (PTM) en el estudio de resultados en las articulaciones

En el estudio de resultados en las articulaciones con PTM pediátricos tratados con profilaxis sistemática o tratamiento episódico mejorado durante 5.5 años, 46 de los 65 pacientes aleatorizados presentaron eventos adversos a lo largo del estudio.

Tabla 5 Reacciones adversas en pacientes que recibieron tratamiento mínimo en el Estudio de resultados en las articulaciones (intervalo de edad: 0-6 años)

Grupo SOC primario según MedDRA	Término preferente	Rama de profilaxis N = 32 RA (%)	Rama de tratamiento episódico mejorado N = 33 RA (%)
Intervenciones quirúrgicas y médicas	Cateterismo venoso central, extracción del catéter	19 (59%)	18 (55%) [†]
Infecciones e infestaciones	Infección de la vía central	6 (19%)	6 (18%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	1 (3%)	4 (12%)
SOC: Categoría de órgano, aparato o sistema			

[†] En tres pacientes de la rama de tratamiento episódico mejorado se extrajeron los catéteres.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos con 73 PTP (definidos como aquellos con más 100 días de exposición), un paciente presentó un inhibidor preexistente. En los otros 72 pacientes (seguidos durante 4 años) no se observaron inhibidores *de novo*.

En estudios clínicos con PNTP y PTM pediátricos, se observó el desarrollo de inhibidores en 9 de 60 pacientes (15%); 6 presentaron inhibidores de alta actividad¹ ($>$ 5 UB) y 3 presentaron inhibidores de baja actividad. Los inhibidores se detectaron en una mediana de 7 días de exposición (intervalo de 2 a 16 días de exposición).

En el estudio de resultados en las articulaciones con Helixate FS⁵, se observó el desarrollo de inhibidores *de novo* en 8 de 64 pacientes (12.5%) que no presentaban inhibidores al inicio del estudio; 2 pacientes desarrollaron alta actividad¹ ($>$ 5 UB) y fueron retirados del estudio. En 6 pacientes se desarrollaron inhibidores con baja actividad. Los inhibidores se detectaron en una mediana de 44 días de exposición (intervalo de 5 a 151 días de exposición).

En varios registros de farmacovigilancia se han recopilado datos sobre inhibidores en PNTP [ver Farmacovigilancia (6.2)].

La detección de formación de anticuerpos depende de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un análisis podría verse afectada por diversos factores, tales como la metodología del análisis, la manipulación y el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Helixate FS con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

6.2 Farmacovigilancia

Debido a que las reacciones adversas son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia en forma confiable ni establecer una relación causal a la exposición al fármaco. Durante el uso posterior a la aprobación de Helixate FS se notificó la siguiente reacción adversa: Sistema sensorial: disgeusia

Inmunogenicidad: registros de farmacovigilancia

En datos procedentes del Estudio de Investigación sobre Determinantes del Desarrollo de Inhibidores (*Research of Determinants of Inhibitor Development*, RODIN)⁷, el Registro Nacional Francés (FranceCoag)⁸ y el registro de la Organización de Médicos del Centro de Hemofilia del Reino Unido (*United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*, UKHCDO)⁹ se comunicaron tasas de desarrollo de inhibidores en PNTP tratados con Helixate FS del 38%, 50% y 35%, respectivamente, lo cual es similar a las tasas comunicadas previamente¹⁰ para el desarrollo de inhibidores con productos de FVIII. Estos estudios de registro indican una tendencia hacia un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en PNTP frente al producto de FVIII de referencia. Una encuesta de centros de hemofilia en Canadá¹¹ (2005 a 2012) y datos disponibles del registro de Vigilancia de Seguridad en la Hemofilia en Europa (*European Haemophilia Safety Surveillance*, EUHASS)¹² entre 2009 y 2013 se comunicaron tasas de desarrollo de inhibidores en PNTP tratados con Helixate FS del 42% y el 31%, respectivamente, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos productos de FVIII.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C de riesgo en el embarazo.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Helixate FS. También se desconoce si Helixate FS puede provocar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada o afectar la capacidad reproductora. Helixate FS debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

8.2 Trabajo de parto y parto

No hay información disponible sobre el efecto del tratamiento de reposición de factor VIII en el trabajo de parto y el parto. Helixate FS debe administrarse solo si es clínicamente necesario.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana, se debe tener cuidado si se administra Helixate FS a madres lactantes.

8.4 Uso en la población pediátrica

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no tratados previamente y en pacientes pediátricos que habían recibido un tratamiento mínimo. En comparación con los adultos, los niños presentan valores más elevados de depuración del factor VIII y, por lo tanto, menores semividas y recuperaciones del factor VIII. Esto podría deberse a diferencias en la composición corporal¹³. Tome en cuenta esta diferencia en la depuración al calcular las dosis del factor VIII o vigilar sus niveles en la población pediátrica [ver Farmacología clínica (12.3)].

Se ha observado que el tratamiento profiláctico sistemático en niños de 0 a 2.5 años de edad sin daño articular preexistente reduce los episodios hemorrágicos articulares espontáneos y el riesgo de daño articular. Estos datos pueden extrapolarse a las edades $>$ 2.5-16 años para niños que no presentan ningún daño articular existente [ver Estudios clínicos (14)].

8.5 Uso en la población geriátrica

Los estudios clínicos con Helixate FS no incluyeron a pacientes de 65 años de edad o mayores. La elección de la dosis para un paciente anciano debe hacerse en forma individualizada.

11 DESCRIPCIÓN

El factor antihemofílico (recombinante) Helixate FS es un factor VIII de coagulación producido mediante tecnología de ADN recombinante. Se elabora a partir de células de riñón de crías de hámster (BHK) en las que se ha introducido el gen del factor VIII humano¹⁴. El medio de cultivo celular contiene solución de proteínas de plasma humano (SPPH) e insulina recombinante, pero no contiene ninguna proteína de origen animal. Helixate FS es una glicoproteína purificada que consta de múltiples péptidos, incluido uno de 80 kD y varias extensiones de la subunidad de 90 kD. Tiene la misma actividad biológica que el factor VIII derivado del plasma humano. Durante los procesos de purificación y formulación de Helixate FS no se agrega ninguna proteína de origen humano ni animal, como la albúmina.

El proceso de purificación conlleva un paso de solvente/detergente para la inactivación de virus, además de la utilización de métodos de purificación por cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de inmunoafinidad de anticuerpos monoclonales y otros pasos cromatográficos diseñados para purificar el factor VIII recombinante y eliminar las sustancias contaminantes.

Además, se investigó el proceso de fabricación para determinar su capacidad de disminuir la infectividad de un patógeno experimental de la encefalopatía espongiiforme transmisible (EET), considerado como modelo del virus y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob¹⁵⁻¹⁹. Se ha demostrado que varios de los pasos individuales de preparación de las materias primas y producción del proceso de fabricación de Helixate FS disminuyen la infectividad de la EET de ese patógeno en el modelo experimental. Los pasos de la reducción de la EET incluyen el paso de separación de la fracción II+III para la SPPH (6.0 log10) y un paso de cromatografía de intercambio aniónico (3.6 log10).

Helixate FS se formula con los siguientes estabilizadores (tabla 6) en el envase final y posteriormente se liofiliza. El producto final no contiene ningún conservante. Es una preparación en polvo estéril, apirógena para inyección intravenosa. La administración intravenosa de la sacarosa contenida en Helixate FS no afectará la glucemia.

Tabla 6 Estabilizadores presentes en el envase final de Helixate FS

Estabilizador	250 UI, 500 UI, 1000 UI Tamaños nominales de vial	2000 UI, 3000 UI Tamaños nominales de vial
Sacarosa	0.9–1.3%	0.9-1.2%
Glicina	21–25 mg/ml	20–24 mg/ml
Histidina	18–23 mmol/l	17-22 mmol/l

En la tabla 7 se enumeran los ingredientes inactivos/excipientes que el producto final también contiene.

Tabla 7 Ingredientes inactivos/excipientes

Ingrediente inactivo/excipiente	250 UI, 500 UI, 1000 UI	2000 UI, 3000 UI
Sodio	27–36 mEq/l	26-34 mEq/l
Calcio	2.0-3.0 mmol/L	1.9-2.9 mmol/l
Cloruro	32-40 mEq/l	31-38 mEq/l
Polisorbato 80	64–96 µg/ml	64–96 µg/ml
Sacarosa	28 mg/vial	52 mg/vial
Imidazol, fosfato de tri-n-butilo y cobre	Cantidad mínima	Cantidad mínima

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Helixate FS repone temporalmente el factor VIII de coagulación faltante, necesario para una hemostasia eficaz.

12.2 Farmacodinámica

El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) es más prolongado en los pacientes con hemofilia. La determinación del TTPa es un análisis *in vitro* convencional para la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con Helixate FS normaliza el TTPa durante el período posológico eficaz.

12.3 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de Helixate FS se investigaron en dos estudios diferentes en pacientes tratados previamente (PTP) adultos y niños.

Los estudios farmacocinéticos con Helixate FS se realizaron en 20 PTP (de 12 a 33 años) con hemofilia A grave. Los parámetros farmacocinéticos de Helixate FS se determinaron en un ensayo clínico aleatorizado y de diseño cruzado con el producto predecesor HELIXATE administrado en dosis únicas de 50 UI/kg. Después de 24 semanas se administró la misma dosis de Helixate FS a los mismos pacientes. Los datos de recuperación y semivida para Helixate FS permanecieron inalterados tras 24 semanas de tratamiento continuo; se mantuvo la eficacia y no se evidenció inhibición del factor VIII (tabla 8).

Tabla 8 Parámetros farmacocinéticos de Helixate FS en comparación con HELIXATE

Parámetro	Helixate FS		HELIXATE
	FC inicial (media ± DE)	FC en la semana 24 (media ± DE)	Referencia (media ± DE)
ABC (UI•h/dl)	1588.05 ± 344.32	1487.08 ± 381.73	1879.02 ± 412.32
C _{máx} (UI/dl)	114.95 ± 20.19	109.42 ± 20.09	127.40 ± 33.21
Semivida (h)	13.74 ± 1.82	14.60 ± 4.38	14.07 ± 2.62
Recuperación <i>in vivo</i> (UI/dl / UI/kg)	2.20 ± 0.34	2.11 ± 0.37	2.43 ± 0.60

La farmacocinética de Helixate FS se investigó en PTP pediátricos (4.4–18.1 años de edad; promedio: 12 años)¹³. En comparación con los adultos, los parámetros farmacocinéticos de los niños muestran diferencias: mayor depuración, menor recuperación incremental *in vivo* del factor VIII y menor semivida del factor VIII. Los parámetros farmacocinéticos se indican en la tabla 9.

Tabla 9 Parámetros farmacocinéticos de Helixate FS en niños

Parámetro	Media (intervalo)
ABC (UI•h/dl)	1320.0
Depuración (ml/h•kg)	4.1
Semivida (h)	10.7 (7.8–15.3)
Recuperación <i>in vivo</i> (UI/dl / UI/kg)	1.9 (1.25-2.76)

13 ESTUDIOS PRECLÍNICOS DE TOXICIDAD

13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad

No se ha realizado ningún estudio con Helixate FS para evaluar su capacidad mutágena o cancerígena ni la alteración de la fertilidad. Por inferencia, podría preverse que el producto predecesor HELIXATE y Helixate FS tengan capacidades mutágenas y cancerígenas equivalentes.

El producto predecesor no mostró mutación inversa ni aberraciones cromosómicas en dosis considerablemente mayores que la dosis clínica máxima prevista. La evaluación *in vivo* con el producto predecesor en animales en dosis de 10 a 40 veces el máximo clínico previsto también indicaron que el producto predecesor no presentó capacidad mutágena. No se han realizado investigaciones a largo plazo sobre la capacidad cancerígena en animales, debido a la respuesta inmunitaria a las proteínas heterólogas que ocurren en todas las especies mamíferas no humanas.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Los estudios preclínicos de evaluación de Helixate FS en la hemofilia A con ratones, ratas, conejos y perros demostraron el restablecimiento seguro y eficaz de la hemostasia. Las dosis varias veces mayores que la dosis clínica recomendada (en relación con el peso corporal) no demostraron ningún efecto tóxico agudo ni subagudo de Helixate FS en animales de experimentación.

Helixate FS ha demostrado ser similar al producto predecesor HELIXATE en cuanto a sus propiedades bioquímicas y fisicoquímicas, así como respecto de su farmacología y toxicología preclínicas *in vivo*.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos de pacientes tratados previamente (PTP)

Un total de 73 pacientes con hemofilia A grave ($\leq 2\%$ de factor VIII), de 12 a 59 años, que habían sido tratados previamente con otro recombinante o con productos AHF derivados de plasma, fueron tratados con Helixate FS durante un máximo de 54 meses en estudios sin enmascaramiento. Durante estos estudios se trató un total de 5,684 episodios hemorrágicos; el 92.7% de las hemorragias fueron tratadas con una (79.9%) o dos (13%) infusiones. Los pacientes podían tratarse a demanda o como profilaxis. El tratamiento profiláctico programado regularmente representó el 76% de todas las infusiones (esquemas de tratamiento de 2 a 3 infusiones por semana).

Un total de 30 pacientes recibió Helixate FS para 41 procedimientos quirúrgicos durante los estudios en PTP; hubo tanto cirugías menores (16) como mayores (25). El cirujano a cargo evaluó la eficacia sobre la base de una comparación de la pérdida de sangre estimada a partir de la experiencia con pacientes no hemofílicos sometidos a procedimientos parecidos. El cirujano o el médico tratante calificaron el resultado de la hemostasia según 4 categorías: “excelente” (menor pérdida de sangre de la prevista), “buena” (pérdida de sangre según lo previsto), “moderada” (mayor pérdida de sangre de la prevista) o “ninguna” (hemorragia no controlada). La hemostasia se calificó como satisfactoria (“excelente” o “buena”) en todos los casos.

Estudio clínico con pacientes no tratados previamente (PNTP) y pacientes con tratamiento mínimo (PTM)

Helixate FS se ha administrado como tratamiento de episodios hemorrágicos en PNTP y PTM pediátricos con hemofilia A grave (FVIII $< 2\%$). Hubo 37 PNTP y 24 PTM (definidos como aquellos quienes tuvieron 4 días de exposición o menos) tratados con un total de 9,419 infusiones de Helixate FS y un seguimiento de hasta 3.1 años de duración. Se trató un total de 1047 episodios hemorrágicos con una (73%) o dos (15%) infusiones. Se realizó un total de 27 procedimientos quirúrgicos en 22 pacientes durante el estudio con PNTP y PTM; hubo tanto cirugías menores (21) como mayores (6). El cirujano a cargo evaluó la eficacia y calificó el resultado de la hemostasia según 4 categorías, como se describe anteriormente para los PTP. La hemostasia se calificó como satisfactoria (“excelente” o “buena”) en todos los casos.

Profilaxis de reducción de la frecuencia de episodios hemorrágicos en adultos

Un estudio clínico de 3 años, multicéntrico, sin enmascaramiento, con grupos paralelos, prospectivo, aleatorizado y controlado del efecto de la profilaxis sistemática con Helixate FS frente al uso a demanda en la frecuencia de las hemorragias en adultos y adolescentes incluyó 84 PTP con hemofilia A grave (nivel de FVIII < 1 UI/dl), edad: 15 a 50 años. Los pacientes fueron emparejados al inicio del estudio en función de las características demográficas y de la enfermedad. La mediana de hemorragias en el año previo a la inscripción fue 18.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir profilaxis (25 unidades por kg tres veces a la semana) o Helixate FS a demanda. Se permitió aumentar la dosis de la profilaxis en 5 unidades por kg/infusión después de los años 1 y 2 hasta un máximo de 35 unidades por kg/infusión.

Se analizó la frecuencia de hemorragias en la población con intención de tratar luego de una mediana de seguimiento de 1.4 años. Los pacientes que recibieron profilaxis tuvieron una cantidad estadísticamente significativa menor de hemorragias ($p < 0.0001$) en comparación con los pacientes tratados a demanda, independientemente de los subgrupos iniciales examinados, incluida la edad, antecedentes de hemorragias y presencia o ausencia de articulaciones objetivo. El cociente de la media de la frecuencia de episodios hemorrágicos con tratamiento a demanda frente a la profilaxis fue 15.2 (IC del 95%: 8.5, 27.2; $p < 0.0001$); esto indica que los pacientes que recibieron tratamiento a demanda presentaron, en promedio, 15.2 veces la cantidad de hemorragias que los pacientes tratados con profilaxis. La media anualizada de las tasas de hemorragia (hemorragias/sujeto/año) fue 37 en el grupo de tratamiento a demanda frente a 2 en el grupo de profilaxis. La mediana anualizada de las tasas de hemorragia (hemorragias/sujeto/año) fue 33 en el grupo de tratamiento a demanda frente a 0 en el grupo de profilaxis. La mayoría de las hemorragias ocurrieron en las articulaciones: la mediana de la tasa de hemorragias en las articulaciones (hemorragias en articulaciones/sujeto/año) fue 24 en el grupo de tratamiento a demanda frente a 0 en el grupo de profilaxis. La media anualizada de las tasas de hemorragias en articulaciones fue 29 en el grupo de tratamiento a demanda frente a 2 en el grupo de profilaxis.

Veintidós de los 42 (52%) sujetos que recibieron profilaxis no presentaron hemorragias, y 12 de los 42 (29%) sujetos que recibieron profilaxis presentaron solo 1–2 hemorragias durante el período de seguimiento.

Entre los pacientes que recibieron profilaxis, la media del número de infusiones/semana fue 2.8, y la mediana de las dosis por infusión profiláctica fue 26 unidades por kg.

Profilaxis pediátrica para reducción del riesgo de daño articular

En un estudio clínico multicéntrico, sin enmascaramiento, prospectivo, aleatorizado y controlado se observó hasta por 5.5 años a un total de 65 niños varones de menos de 30 meses de edad con hemofilia A grave (nivel del FVIII \leq 2 UI/dl), \leq 2 hemorragias en cada articulación de referencia y estudios de imagen normales de las articulaciones al inicio del estudio⁵. Los pacientes recibieron 25 UI/kg cada dos días (profilaxis primaria; n = 32) o al menos 3 dosis que sumaban como mínimo 80 UI/kg en el momento de sufrir un episodio hemorrágico (tratamiento episódico mejorado; n = 33). El daño articular se evaluó por resonancia magnética (RM) o radiografía, además de la frecuencia de los episodios hemorrágicos. El daño articular detectado por RM o radiografía en los tobillos, las rodillas y los codos (es decir, articulaciones de referencia) fue significativamente más bajo desde el punto de vista estadístico (p = 0.002) para los sujetos que recibieron tratamiento profiláctico (7%) que para los sujetos que recibieron tratamiento episódico (42%). Esto corresponde a 6.29 veces el riesgo relativo de daño articular para los sujetos que recibieron tratamiento episódico mejorado, en comparación con profilaxis. La media de la tasa de hemorragias en la articulación de referencia en los sujetos con tratamiento episódico fue 4.89 hemorragias por año, frente a 0.63 hemorragias por año observadas en la rama de profilaxis. Tres de 33 (9.1%) sujetos de la rama que recibió tratamiento episódico presentaron hemorragias (intracraneales, gastrointestinales) recurrentes potencialmente mortales, en comparación con ningún sujeto en la rama de profilaxis. Sobre la base de cada articulación, las articulaciones en la rama de profilaxis sistemática presentaron una probabilidad 8 veces mayor de permanecer íntegras que aquellas en el grupo que recibió tratamiento episódico. El daño articular se observó con más frecuencia en las articulaciones de los tobillos y se detectó en proporciones mayores mediante RM que mediante radiografía. Los tobillos fueron también las articulaciones de referencia que mostraron la mayor frecuencia de eventos hemorrágicos en este estudio (tobillo izquierdo: media de 2.7 hemorragias; tobillo derecho: media de 2.6 hemorragias).

Como se muestra en la tabla 10 a continuación, en las evaluaciones por RM, o por RM o radiografía, la incidencia de daños articulares fue significativamente menor desde el punto de vista estadístico en el grupo de profilaxis que en el grupo de tratamiento episódico; el daño articular se estableció aplicando criterios predefinidos (descritos a continuación). Sin embargo, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos cuando el daño articular se evaluó solamente con radiografías.

Para evaluar el daño articular, las RM se puntuaron con una escala desarrollada por Nuss et al²⁰, y las radiografías se puntuaron con el método de Pettersson et al²¹. Ambas escalas han sido validadas en diversos ensayos clínicos y son parte habitual de las evaluaciones de daño articular en hemofiliacos. El daño articular se definió como el daño al hueso y/o al cartilago, incluidos quistes subcondrales, erosiones y pérdida de cartilago con estrechamiento del espacio articular. Esto correspondió a una puntuación total \geq 7 (RM) o \geq 1 (radiografía) en cualquiera de las siguientes categorías: quistes subcondrales, erosiones de las superficies articulares o estrechamiento de los espacios articulares. Las imágenes fueron leídas por separado por dos radiólogos independientes en una instalación central. Cualquier valor discordante fue leído por un tercer radiólogo independiente que no conocía los resultados de las lecturas iniciales. Para fines de análisis se utilizó el valor concordante de dos de los tres lectores.

Tabla 10 Sujetos que presentaron daño articular (que tuvieron datos basales y datos de resultados)

Evaluación de resultados	Profilaxis		Tratamiento episódico		Valor de p
	Incidencia (%)	Riesgo relativo (IC: 95%)	Incidencia (%)	Riesgo relativo (IC: 95%)	
RM	2/27 (7%)	0.17 (0.04, 0.67)	13/29 (45%)	6.05 (1.50, 24.38)	0.002
Radiografía	1/28 (4%)	0.19 (0.02, 1.55)	5/27 (19%)	5.19 (0.65, 41.54)	0.101
RM o radiografía	2/30 (7%)	0.16 (0.04, 0.65)	13/31 (42%)	6.29 (1.55, 25.55)	0.002

El riesgo relativo es el riesgo de que una o más articulaciones de referencia sufran daños con el tratamiento en cuestión frente al otro tratamiento.

El valor de p proviene de la prueba exacta bilateral de Fisher que compara la incidencia de los daños articulares entre los grupos de tratamiento.

15 BIBLIOGRAFÍA

- White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, for the Factor VIII and Factor IX Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definitions in hemophilia. *Thromb Haemost* 85:560-75, 2001.
- Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, et al: Treatment of hemophilia with glycyne-precipitated Factor VIII. *N Engl J Med* 275(9):471-5, 1966.
- Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, et al: Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med* 323(26):1800-5, 1990.
- White GC 2nd, Courter S, Bray GL, et al: A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombine) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thromb Haemost* 77(4):660-667, 1997.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-44.
- Kasper CK: Complications of hemophilia A treatment: factor VIII inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 614:97-105, 1991.
- Gouw SC, van den Berg HM, et al: Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 121(20): 4046-4055, 2013.
- Calvez T, Chambost H, et al: Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 124(23): 3398-3408, 2014.
- Collins PW, Palmer BP, et al: Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 124(23): 3389-3397, 2014.
- Franchini M, Coppola A, et al: Systematic Review of the Role of FVIII Concentrates in Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A: A 2013 Update. *Semin Throm Hemost* (39): 752-766, 2013.
- Veizina C, Carcao M, et al: Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between 2005 and 2010. *Haemophilia* 20(6): 771-776, 2014.
- Fisher K, Lassila, R, et al: Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* 113.4, 2015.
- Barnes C, Lillicrap D, Pazmino-Canizares J, et al: Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Helixate-FS[®]) in children and causes of inter-patient pharmacokinetic variability. *Haemophilia* 12 (Suppl. 4): 40-49, 2006.
- Lawn RM, Vehar GA: The molecular genetics of hemophilia. *Sci Am* 254(3):48-54, 1986.
- Stenland CJ, et al: Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma. *Transfusion* 42(11):1497-500, 2002.
- Lee DC, Miller JL, Petteway SR: Pathogen safety of manufacturing processes for biological products: special emphasis on HELIXATE[®] Bayer. *Haemophilia* 8(Suppl. 2):6-9, 2002.
- Lee DC, Stenland CJ, Miller JL, et al: A direct relationship between the partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins. *Transfusion* 41(4):449-55, 2001.
- Cai K, Miller JL, Stenland CJ, et al: Solvent-dependent precipitation of prion protein. *Biochim Biophys Acta* 1597(1):28-35, 2002.
- Trejo SR, Hotta JA, Lebing W, et al: Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process. *Vox Sang* 84(3):176-87, 2003.
- Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, et al: MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* 6:162-169, 2000.
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM: A radiologic classification of hemophilia arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 149:153-159, 1980.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

Presentación

Helixate FS está disponible en forma de kit en los siguientes tamaños de viales de vidrio de un solo uso. El kit contiene un volumen adecuado de agua estéril para inyección, USP y el dispositivo de transferencia con filtro Mix2Vial[™].

Número NDC del kit	Actividad aproximada del FVIII (UI)	Diluyente (ml)
0053-8131-02	250	2.5
0053-8132-02	500	2.5
0053-8133-02	1000	2.5
0053-8134-02	2000	5.0
0053-8135-02	3000	5.0

La actividad real del factor VIII en UI se indica en la etiqueta de cada vial de Helixate FS. Calcule la dosis con la potencia real indicada en la etiqueta del vial.

Conservación y manejo

Los viales del producto y del diluyente no se fabrican con látex de goma natural.

Producto tal como se envasa para la venta

- Conserve Helixate FS a temperaturas de entre +2 °C y +8 °C (36 °F a 46 °F) hasta por 30 meses a partir de la fecha de fabricación. Dentro de este período, Helixate FS puede conservarse por un tiempo de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C (77 °F).
- Anote la fecha de inicio de la conservación a temperatura ambiente en la caja del producto sin abrir. Una vez que el producto se haya conservado a temperatura ambiente, no debe volver a ponerse en el refrigerador. En este caso, la vida útil termina después de la conservación a temperatura ambiente o después de la fecha de vencimiento indicada en el vial del producto (lo que ocurra primero).
- No use Helixate FS después de la fecha de vencimiento indicada en el vial.
- No lo congele.
- Protéjalo de la exposición extrema a la luz y conserve el polvo liofilizado en la caja antes de usarlo.

Producto después de la reconstitución

- Después de la reconstitución, conserve la solución de Helixate FS a temperatura ambiente y adminístrela dentro del plazo de 3 horas.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

- Aconseje al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (información para el paciente e instrucciones de uso).
- Aconseje a los pacientes que notifiquen a su médico o profesional de la salud cualquier reacción adversa o problema después de la administración de Helixate FS.
- Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con Helixate FS. Advierta a los pacientes sobre los signos precoces de las reacciones de hipersensibilidad (entre ellos, ronchas [erupción con picazón], urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión) y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que interrumpen el uso del producto si se presentan estos síntomas y que busquen de inmediato tratamiento de emergencia con medidas de reanimación tales como la administración de epinefrina y oxígeno.
- En cualquier momento del tratamiento de un paciente que tenga hemofilia A puede ocurrir la formación de inhibidores. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su médico o centro de tratamiento para su posterior tratamiento y/o evaluación si presentan una falta de respuesta clínica al tratamiento de reposición del factor VIII, ya que esta puede ser una manifestación de la presencia de un inhibidor.
- Aconseje a los pacientes que consulten con su profesional de la salud antes de viajar. Asimismo aconsejeles que al viajar lleven consigo una provisión de Helixate FS que sea suficiente para cumplir con su esquema de tratamiento actual.

Prospecto para pacientes aprobado por la FDA

Información para pacientes

Helixate FS (“jilixeit”)

Factor antihemofílico (recombinante)

Formulado con sacarosa

En este folleto se resume la información importante sobre Helixate FS. Léalo atentamente antes de usar este medicamento. Esta información no reemplaza la consulta con su profesional de la salud ni incluye toda la información importante sobre Helixate FS. Si tiene alguna pregunta después de leerlo, consulte con su profesional de la salud.

No intente administrarse una infusión a menos que su profesional de la salud o centro de hemofilia le hayan enseñado cómo hacerlo.

¿Qué es Helixate FS?

Helixate FS es un medicamento indicado para reponer el factor de coagulación (factor VIII o factor antihemofílico) que falta en las personas que padecen hemofilia A (llamada también hemofilia “clásica”). La hemofilia A es un trastorno hemorrágico heredado que evita que la sangre se coagule normalmente.

Helixate FS se usa para tratar y controlar las hemorragias en adultos y niños que tienen hemofilia A. Puede que su profesional de la salud le administre Helixate FS cuando usted tenga una intervención quirúrgica. La administración periódica (profilaxis) de Helixate FS puede reducir la cantidad de episodios hemorrágicos. Helixate FS puede reducir el riesgo de daños articulares en los niños.

Helixate FS no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

¿Quiénes no deben usar Helixate FS?

Usted no debe usar Helixate FS si:

- le tiene alergia a los roedores (como ratones y hámsteres);
- le tiene alergia a cualquiera de los ingredientes de Helixate FS.

Informe a su profesional de la salud si está embarazada o amamantando, porque puede que Helixate FS no sea adecuado para usted.

¿Qué debo decirle a mi profesional de la salud antes de usar Helixate FS?

Informe a su profesional de la salud acerca de todas sus afecciones de la salud. Informe a su profesional de la salud y a su farmacéutico sobre todos los medicamentos que use, incluidos todos los que se adquieren con o sin receta (como por ejemplo medicamentos de venta libre, suplementos o remedios a base de hierbas). Informe a su profesional de la salud si le han dicho que tiene una enfermedad del corazón o está en riesgo de presentarla. Informe a su profesional de la salud si le han dicho que tiene inhibidores del factor VIII (porque puede que Helixate FS no le surta efecto).

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de Helixate FS?

Usted podría sufrir una reacción alérgica a Helixate FS. Llame a su profesional de la salud de inmediato e interrumpa su tratamiento si presenta:

- sarpullido o ronchas
- picazón
- opresión en el pecho o la garganta
- dificultad para respirar
- aturdimiento, mareos
- náuseas
- disminución de la presión arterial

Su cuerpo también puede formar anticuerpos (llamados “inhibidores”) contra Helixate FS, que podrían impedir que Helixate FS funcione correctamente. Consulte con su profesional de la salud para asegurarse de que se le vigile atentamente con análisis de sangre para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII.

Otros efectos secundarios frecuentes de Helixate FS son:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección (dolor, hinchazón, irritación en el lugar de la infusión)
- Infecciones por el dispositivo de inyección implantado

Informe a su profesional de la salud sobre cualquier efecto secundario que le moleste o no desaparezca.

En los niños pequeños puede ser difícil encontrar las venas para las inyecciones. Cuando se requieren inyecciones frecuentes, el profesional de la salud de su hijo podría proponer la colocación quirúrgica de un dispositivo debajo de la piel para facilitar el acceso al torrente sanguíneo. Estos dispositivos pueden provocar infecciones.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Helixate FS. Puede pedirle a su profesional de la salud información destinada a estos profesionales.

¿Cómo debo conservar Helixate FS?

No congele Helixate FS.

Conserve Helixate FS a temperaturas de entre +2 °C y +8 °C (36 °F a 46 °F) hasta por 30 meses a partir de la fecha de fabricación. Dentro de este período, Helixate FS puede conservarse por un tiempo de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C (77 °F).

Anote la fecha de inicio de la conservación a temperatura ambiente en la caja del producto sin abrir. Una vez que el producto se haya conservado a temperatura ambiente, no debe volver a ponerse en el refrigerador. En este caso, la vida útil del producto termina después de la conservación a temperatura ambiente o después de la fecha de vencimiento indicada en el vial del producto (lo que ocurra primero). Conserve los viales en su caja original y protéjalos de la exposición extrema a la luz.

El producto reconstituido (después de mezclar los productos secos con el diluyente líquido) debe usarse dentro de un plazo de 3 horas y no se puede conservar.

Deseche todo Helixate FS no usado después de la fecha de vencimiento.

No use Helixate FS reconstituido si no está incoloro y de transparente a levemente turbio.

¿Qué más debo saber sobre Helixate FS y la hemofilia A?

A veces los medicamentos se recetan para fines distintos de los enunciados aquí. No use Helixate FS para una afección para la cual no haya sido recetado. No comparta Helixate FS con otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted tiene. Este folleto resume la información más importante sobre Helixate FS. Si desea más información, hable con su profesional de la salud. Puede pedirle a su profesional de la salud o farmacéutico la información sobre Helixate FS destinada a los profesionales de atención médica.

Instrucciones de uso

¿Cómo debo usar Helixate FS?

No intente administrarse una infusión a menos que su profesional de la salud o centro de hemofilia le hayan enseñado cómo hacerlo.

Lea las instrucciones detalladas para la reconstitución de Helixate FS que se encuentran al final de este folleto y en el folleto suministrado de instrucciones del dispositivo de transferencia con filtro Mix2Vial™.

Cumpla siempre las instrucciones específicas que le dé su profesional de la salud. Los pasos que se indican a continuación son pautas generales para usar Helixate FS. Si tiene dudas acerca de los procedimientos, llame a su profesional de la salud antes de usarlo.

Llame a su profesional de la salud de inmediato si la hemorragia no se detiene después de usar Helixate FS.

Su profesional de la salud le recetará la dosis que usted debe recibir.

Puede que su profesional de la salud necesite realizar análisis de sangre de vez en cuando.

Hable con su profesional de la salud antes de viajar. Haga planes para llevar consigo suficiente Helixate FS para su tratamiento durante este período.

Manipule Helixate FS con cuidado. Deseche todos los materiales (incluido cualquier resto sobrante del producto Helixate FS reconstituido) en un recipiente adecuado.

Reconstitución y uso de Helixate FS

Trabaje siempre sobre una superficie limpia y plana, y lávese las manos antes de realizar el siguiente procedimiento. Use únicamente los componentes para reconstitución y administración que se suministran con cada envase de Helixate FS. Si un envase está abierto o dañado, no utilice este componente. Si no se pueden usar estos componentes, comuníquese con su profesional de la salud. Si tiene alguna pregunta sobre Helixate FS, llame al departamento de asistencia al cliente de CSL Behring al 1-800-683-1288.

1. Entibie el diluyente sin abrir y el concentrado hasta una temperatura que no supere los 37 °C (99 °F).
2. Coloque el vial del producto, el vial del diluyente y el Mix2Vial™ sobre una superficie plana.
3. Antes de abrir el envase del Mix2Vial, asegúrese de que se hayan retirado las tapas abatibles de los viales del producto y el diluyente y de que los tapones se hayan tratado con una solución aséptica y dejado secar.
4. Abra el envase del Mix2Vial desprendiendo su tapa (fig. 1).



Figura 1

Deje el Mix2Vial en el envase transparente. Coloque el vial del diluyente sobre una superficie nivelada y sujételo con firmeza. Agarre el Mix2Vial junto con su envase y encaje el extremo azul en el tapón del diluyente (fig. 2).



Figura 2

5. Con cuidado, extraiga el envase transparente del juego Mix2Vial. Asegúrese de levantar únicamente el envase y no el juego Mix2Vial (fig. 3).



Figura 3

6. Con el vial del producto apoyado firmemente sobre una superficie, invierta el vial del diluyente (aún acoplado al juego) y encaje el adaptador transparente en el tapón del vial del producto (fig. 4). El diluyente se transferirá automáticamente al vial del producto.

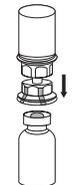


Figura 4

7. Con los viales del diluyente y del producto aún acoplados, haga girar suavemente el vial del producto para garantizar que el polvo se disuelva por completo (fig. 5). No agite el vial.

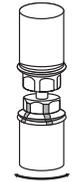


Figura 5

8. Mientras con una mano sujeta el lado del producto del juego Mix2Vial, con la otra sujete el lado azul del diluyente del juego Mix2Vial y desenrosque el juego a fin de separar las dos partes (fig. 6).



Figura 6

9. aspire aire dentro de una jeringa estéril vacía. Manteniendo el vial del producto en posición vertical (boca arriba), enrosque la jeringa al juego Mix2Vial. Inyecte aire en el vial del producto. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, invierta el sistema (de modo que quede boca abajo) y retraiga lentamente el émbolo para aspirar el concentrado al interior de la jeringa (fig. 7).



Figura 7

10. Ahora que el concentrado se ha transferido al interior de la jeringa, desenrosque la jeringa del juego Mix2Vial mientras la sujeta firmemente por el cilindro (mantenga el émbolo de la jeringa hacia abajo) (fig. 8). Acople la jeringa a un juego de administración fabricado con tubos de microcalibre; el uso de otros juegos de administración sin tubos de microcalibre podría aumentar la retención de la solución dentro del juego.



Figura 8

11. Si un mismo paciente ha de recibir más de un frasco, antes de acoplar la aguja de punción venosa puede cargarse el contenido de dos frascos dentro de la misma jeringa a través de dos juegos Mix2Vial distintos sin usar.

12. Helixate FS debe examinarse visualmente en busca de partículas y cambios del color antes de su administración.

Velocidad de administración

Generalmente se puede infundir toda la dosis de Helixate FS en un lapso de 1 a 15 minutos. Sin embargo, su profesional de la salud determinará la velocidad de administración más adecuada para usted.

Recursos de CSL Behring a la disposición del paciente:

Para informar reacciones adversas, póngase en contacto con:
Departamento de Farmacovigilancia de CSL Behring: 1-866-915-6958

Póngase en contacto con CSL Behring para recibir más información sobre el producto:

Asuntos del consumidor: 1-888-508-6978
Asistencia al cliente: 1-800-683-1288
Servicios de reembolso: 1-800-676-4266

Para obtener más información, visite www.HelixateFS.com

Fabricado por:
Bayer HealthCare LLC
Whippany, NJ 07981 EE. UU.
Licencia estadounidense n.º 8 (titular de la licencia: Bayer Corporation)

Distribuido por:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 EE. UU.

Mix2Vial™ es una marca comercial de West Pharmaceutical Services, Inc. en Estados Unidos.

6908200M1S