

individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas eficaces de fabricación para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados con plasma o sangre humana, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC y para virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en las mujeres embarazadas (infección fetal), y para las personas con inmunodeficiencia o eritropoyesis elevada (por ejemplo, la anemia hemolítica). La vacunación apropiada (hepatitis A y B) se debe considerar para los pacientes que reciben regularmente factor IX de coagulación del plasma humano.

Se recomienda estrictamente que cada vez que se administre FACTOR IX a un paciente, se registren el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación de plasma humano, los pacientes deben estar monitoreados para observar el desarrollo de anticuerpos neutralizadores (inhibidores), que se deben cuantificar en unidades Bethesda (BU), utilizando la prueba biológica adecuada. Ha habido informes en la bibliografía que muestran una correlación entre la presencia de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados para determinar la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores de factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxis con la subsiguiente exposición al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con concentrados de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX deben realizarse, según el criterio del médico tratante, bajo la observación médica y en donde pueda proporcionarse un cuidado médico adecuado para tratar las reacciones alérgicas.

Como el uso de concentrados de factor IX ha estado históricamente asociado al desarrollo de complicaciones tromboembólicas, y el riesgo es aún mayor en las preparaciones de baja pureza, el uso de productos que contienen factor IX puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID). Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica para detectar signos iniciales tempranos de coagulopatía trombótica y de consumo, debe ser iniciada junto con ensayos biológicos adecuados cuando se administre este producto a pacientes con enfermedades hepáticas, recientemente operados, o con riesgo de fenómeno trombótico o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con Factor IX debe analizarse según el riesgo de estas complicaciones.

Restricciones de uso

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, trastornos tromboembólicos.

Interacciones

No se conocen interacciones de concentrado de factor IX de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

Sobredosis

No se han reportado síntomas de sobredosis con el factor IX de coagulación humana.

En caso de ingestión accidental o de una sobredosis con Factor IX, hay que comunicarse inmediatamente con el médico o acudir al hospital más cercano.

Almacenar en frío (2°C- 8°C). No congelar.

Conservar el vial en el estuche, para protegerlo de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kedrion S.p.A. - Loc. AiConti, 55051 CastelvecchioPascoli, Barga (Lucca), Italia.

FABRICANTE

KedrionSpA - SS 7 bis Km 19.5, S. Antimo (Nápoles), Italia.

Importado y Acondicionado por Laboratorio de Productos Eticos C.E.I.S.A.

Atilio Galfre N° 151 y Calle 1, San Lorenzo – Paraguay

Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.) Fax: (595-21) 521 389

laboratorio@eticos.com.py – www.eticos.com.py

D.T. Myriam Cabriza de Paredes – Reg. N° 2837

Autorizado en Paraguay por el M.S.P. y B.S.

Factor IX de la coagulación del plasma humano 500 UI/10 mL KEDRION, Factor IX de la coagulación del plasma humano 1000 UI/10 mL KEDRION,

Polvo liofilizado y solvente para solución para infusión

Venta bajo receta

Administración por vía intravenosa (perfusión)

Resumen de la acción terapéutica: Antihemorrágico- Factor IX de la coagulación de la sangre.

Mecanismo de acción

El factor IX es una glicoproteína de una sola cadena con masa molecular de aproximadamente 68.000 Dalton. Es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K y se sintetiza en el hígado. El factor IX es activado por un factor XIa en la vía de coagulación intrínseca y por el factor VII/complejo de factor tisular en la vía extrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa el factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Luego, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo.

La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación de la sangre ligado al sexo, que se produce por la disminución de los niveles de factor IX, y tiene como resultado una hemorragia abundante en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Con la terapia de reemplazo, los niveles de plasma de factor IX se incrementa, lo que permite una corrección temporal de la deficiencia del factor IX y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Farmacocinética

La infusión del concentrado de factor IX de coagulación de plasma humano en pacientes con hemofilia B tiene como resultado recuperaciones del 30% al 60% de la actividad del factor IX del plasma. La vida media del factor IX del plasma oscila entre 16 a 30 horas, con un promedio de 24 horas.

Indicaciones

Tratamiento y profilaxis de hemorragia en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Este producto puede ser utilizado en la administración de la deficiencia adquirida del factor IX.

Posología

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

La dosificación y duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades del factor IX administrado se expresa en unidades internacionales (UI) que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa en porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en unidades internacionales (relativas a un estándar internacional para factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX en 1 ml de plasma humano normal.

El cálculo de la dosificación requerida del factor IX se basa en el hallazgo empírico que 1 UI de factor IX por Kg. de peso corporal aumenta la actividad de factor IX del plasma en un 0.8% de actividad normal. La dosificación requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (Kg.) x aumento de factor IX deseado (%) (UI/dl) x (recíproco de la recuperación observada)

La cantidad a ser administrada y la frecuencia de administración debe orientarse a la eficacia clínica de cada caso en particular. Los productos del factor IX pocas veces deben administrarse más de una vez por día. En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor IX no debe dejarse caer por debajo de los niveles de actividad de plasma dados (en % de normal o en UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía para la dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico.	Nivel de Factor IX requerido (%) (UI/dl).	Frecuencia de dosis (horas)/ duración de terapia (días).
Hemorragia Hemartrosis temprana, hemorragia muscular u oral.	20 - 40	Repetir cada 24 horas. Durante al menos 1 día, hasta que el episodio de hemorragia, indicado por dolor, se resuelva o se cure.
Hemartrosis más extensiva, hemorragia muscular o hematoma.	30 - 60	Repetir infusión cada 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se resuelvan.
Hemorragia de riesgo de vida.	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 – 24 horas hasta que la amenaza desaparezca.
Cirugía:		
Cirugía menor Incluyendo extracción dental.	30 - 60	Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta que se logre la sanación.
Cirugía mayor	80 – 100 (antes y después de la operación)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta que la herida se sane bien, luego, hacer terapia durante al menos otros 7 días para conservar la actividad del factor IX de 30% a 60% (UI/dl)

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles del factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones. En el caso de intervenciones de cirugías mayores, en particular, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de un análisis de coagulación (plasma para actividad del factor IX). Cada paciente puede variar en su respuesta al factor IX, alcanzando diferentes niveles de recuperación *in vivo* y mostrando diferentes vidas medias.

8097895
rev. 00 04/16

4

Front

1

KEDRION BIOPHARMA		grafimed ARTWORK PROVIDER		Phone contact: +39 06 87934270 e-mail contact: artwork@grafimed.it www.grafimed.it	
Live Text:	<input checked="" type="checkbox"/> Yes / <input type="checkbox"/> No	Production Site:	Kedrion S.p.A.		
Country:	Paraguay	CTM:	Stefano Graziani		
Product Name:	FI AIMAFIX rev. 00 04/16	Printing Colours:	Black		
Product Code:	8097895	Technical Colours:	Diecut		
Barcode Type:	X X I I X X X I (925)				
Format/Dimension:	280 x 305 mm (b x h)				
Format/Dimension:	140 x 40 mm (b x h)				
Weight/Grammatura:	40 gr/mq				
Font Size Text:	9 pt				
Min. Font Size Text:	9 pt				
Line Space:	10,8 pt 3,82 mm				
Proof No.:	5 24.05.2017 Manconi				
Pag. 1/2					



Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor IX por kg de peso corporal en intervalos de 3 a 4 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o de dosis más altas.

Los pacientes deben ser monitoreados para establecer el desarrollo de inhibidores del factor IX. Si no se alcanzan los niveles esperados de plasma en la actividad del factor IX, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, debe realizarse un ensayo para determinar si un inhibidor del factor IX está presente. En pacientes con niveles altos del inhibidor, la terapia de factor IX puede no ser efectiva y otras opciones terapéuticas deben ser consideradas. El tratamiento de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

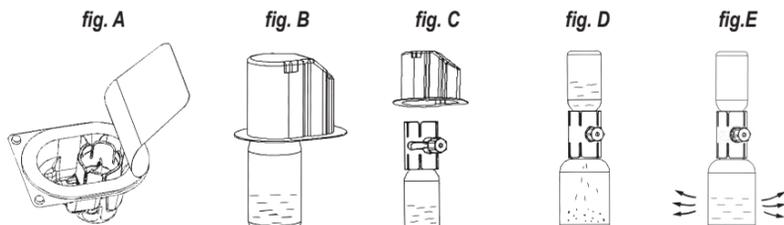
Modo de uso

El producto debe administrarse por vía intravenosa, por inyección o infusión lenta. Se recomienda no administrar más de 100 UI/kg de peso corporal por día. La velocidad de infusión debe ser evaluada para cada paciente. En la mayoría de los casos, se utilizó una velocidad de perfusión de hasta 4 ml por minuto.

Instrucciones de uso

La reconstitución del polvo liofilizado con el solvente:

1. Coloque el polvo y solvente a temperatura ambiente;
2. Retire las tapas de los viales de polvo y solvente;
3. Limpiar las superficies de los tapones de los dos viales con alcohol;
4. Abrir el paquete del dispositivo tirando de la tapa; tenga cuidado de no tocar la parte interna (fig. A);
5. No retire el dispositivo del paquete;
6. Dé vuelta la caja del dispositivo e introduzca la punta de plástico a través del tapón del vial de solvente (fig. B);
7. Tome y tire del borde de la caja del dispositivo para liberar el dispositivo (fig. C.);
8. Mantenga el dispositivo conectado al vial de solvente; gire el sistema boca abajo de modo que el vial de solvente se encuentre en la parte superior del dispositivo;
9. Inserte la otra punta de plástico a través del tapón del vial de polvo; la aspiradora en el vial de polvo llevará al solvente al vial de polvo (fig. D);
10. Agite ligeramente hasta la disolución completa (fig. E.); asegúrese de que el producto se haya disuelto completamente, de lo contrario, la sustancia activa no pasará a través del filtro de dispositivo.



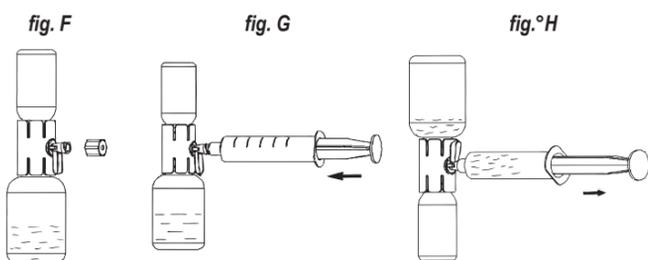
El polvo puede disolverse más rápidamente si el solvente se calienta en baño de agua, y si se continúa calentando el vial después de la reconstitución a no más de 37 °C.

Si el polvo no se disuelve completamente, existe una pérdida de actividad debido a la filtración. La formación de espuma se evita asegurando de que el solvente descienda lentamente por las superficies internas del vial. El tiempo de reconstitución es inferior a 3 minutos.

Administración de la solución

La solución es transparente o ligeramente opalescente. Se debe inspeccionar visualmente la solución para detectar partículas o decoloración antes de la administración. No se deben utilizar soluciones que estén turbias o contengan depósitos.

1. Bajar la válvula del dispositivo hacia el vial de polvo que contiene la solución reconstituida y retirar la tapa que lo cubre (fig. F.);
2. Llenar la jeringa con aire, tirando el émbolo hacia atrás, conectar al dispositivo e inyectar aire en el vial de polvo que contiene la solución reconstituida (fig. G.);
3. Mantener el émbolo firme, dar vuelta el sistema para que el vial del polvo se encuentre en la parte superior del dispositivo y extraer el concentrado en la jeringa tirando lentamente el émbolo hacia atrás (fig. H.);
4. Girar la válvula lentamente a su posición original y desconectar la jeringa;
5. Conectar la aguja mariposa a la jeringa e infundir o inyectar lentamente por vía intravenosa.



Una vez que se han abierto los viales, el contenido debe ser utilizado inmediatamente.

La solución reconstituida y transferida a la jeringa debe utilizarse inmediatamente.

El contenido del vial se debe utilizar en una sola administración. No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. Cualquier producto que no haya sido utilizado debe ser eliminado de acuerdo con las normativas locales.

Incompatibilidades

Factor IX no debe mezclarse con otros medicamentos. Sólo los conjuntos de inyección/infusión proporcionados deben utilizarse porque el fracaso del tratamiento puede ocurrir como consecuencia de la adsorción del factor IX de coagulación humana en superficies internas de algún equipo de infusión.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Niños menores de 6 años.

Efectos colaterales

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, sarpullido, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias), se han observado con poca frecuencia en pacientes tratados con productos que contienen factor IX. En algunos casos, estas reacciones avanzaron hasta anafilaxia grave, y ocurrieron poco tiempo después del desarrollo de inhibidores de factor IX. El síndrome nefrótico se ha reportado después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. No hay datos sobre el desarrollo de inhibidores en pacientes tratados con FACTOR IX. Existe un riesgo potencial de eventos tromboembólicos tras la administración de productos de factor IX, con un riesgo mayor para preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza estuvo relacionado con instancias de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso de factor IX de alta pureza raramente se asocia con esos efectos secundarios. No hay datos sólidos sobre la frecuencia de reacciones adversas en ensayos clínicos. Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas:

Sistema estándar de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones Adversas (MedDRA PT*)
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio, taquicardia.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada, desarrollo de inhibidores de factor IX (inhibición factor IX).
Trastornos del sistema nervioso	Letargo, hormigueo, dolor de cabeza.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Embolia pulmonar, sibilancias.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos.
Trastornos renales y urinarios	Angioedema, urticaria generalizada.
Trastornos vasculares	Enrojecimiento, hipotensión, trombosis venosa, eventos tromboembólicos (embolia y trombosis).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escozor y sensación urticante en el lugar de infusión (dolor en lugar de infusión), resfriados, opresión en el pecho (molestia en el pecho), fiebre (pirexia)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (hipersensibilidad), anafilaxia severa
Trastornos Psiquiátricos	Agitación

* Donde no hay correspondencia entre la descripción de los efectos no deseados con los términos preferidos (Término preferidoPT) en el diccionario MedDRA, el último está entre paréntesis.

Precauciones y advertencias

Al igual que con cualquier producto de proteína intravenosa, es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas.

El producto contiene trazas de proteínas humanas además de factor IX. Los pacientes deben estar informados sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad que pueden presentarse como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas, se debe recomendar a dejar de utilizar el producto inmediatamente y contactar al médico tratante. En caso de conmoción, deben observarse los estándares médicos actuales para el tratamiento de conmociones. El medicamento contiene sodio, esto debe ser tenido en cuenta para pacientes que poseen una dieta controlada respecto al contenido de sodio

Uso en niños: No hay datos suficientes para recomendar el uso de FACTOR IX en niños menores de 6 años de edad.

Población de edad avanzada: Al igual que con cualquier paciente que recibe FACTOR IX, se debe individualizar la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada.

Uso durante el embarazo y la lactancia

No se han realizado estudios sobre la reproducción animal con el factor IX. En base a la rara aparición de hemofilia B en mujeres, no está disponible la experiencia relacionada con el uso de factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor IX de coagulación de plasma humano se debe utilizar durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Seguridad viral

Las medidas estándares para prevenir infecciones producidas por el uso de los medicamentos preparados con plasma o sangre humana incluyen la selección de donantes, el análisis de las donaciones



KEDRION BIOPHARMA	grafimed ARTWORK PROVIDER	Phone contact: +39 06 87934270 e-mail contact: artwork@grafimed.it www.grafimed.it
Live Text: <input checked="" type="checkbox"/> Yes / <input type="checkbox"/> No	Production Site: Kedrion S.p.A.	
Country: Paraguay	CTM: Stefano Graziani	
Product Name: FI AIMAFIX rev. 00 04/16	Printing Colours: Black	
Product Code: 8097895		
Barcode Type: X X I I X X X I (925)		
Format/Dimension: 280 x 305 mm (b x h)		
Format/Dimension: 140 x 40 mm (b x h)	Technical Colours: Diecut	
Weight/Grammatura: 40 gr/mq		
Font Size Text: 9 pt		
Min. Font Size Text: 9 pt		
Line Space: 10,8 pt 3,82 mm		
Proof No.: 5 24.05.2017 Manconi		
Pag. 2/2		