

FICHA TÉCNICA – INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Replenine®-VF 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Factor IX de alta pureza

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Replenine®-VF contiene factor IX de coagulación humana de alta pureza.

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor IX de coagulación humana.

Replenine®-VF contiene aproximadamente 50 UI/mL de factor IX de coagulación humana después de la reconstitución a volumen completo.

Un mL de Replenine®-VF contiene aproximadamente 100 UI de factor IX de coagulación humana después de la reconstitución a la mitad del volumen (ver sección 6.6).

La potencia (UI) se determina usando la prueba de coagulación de una etapa de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Replenine®-VF es de aproximadamente 100 UI/mg de proteína.

Producido a partir del plasma de donantes humanos.

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene hasta 83 mg de sodio por vial, equivalente al 4% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: Polvo blanco o ligeramente coloreado.

Disolvente: Líquido incoloro transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX).

Replenine®-VF se puede utilizar para todos los grupos de edad.

4.2 Posología y forma de administración.

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

Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación adecuada de los niveles de factor IX para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, demostrando diferentes vidas medias y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso.

Particularmente en el caso de intervenciones quirúrgicas importantes, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor IX en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor IX en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. Esto es especialmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para los productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

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

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1,16% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x incremento deseado del factor IX (%) o (UI/dL) x 0,85

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre se deben orientar a la eficacia clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe descender por debajo del nivel indicado de actividad plasmática dado (en UI/dL) durante el período correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar para orientar la dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) o (UI/ dL)	Frecuencia de dosis (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, hemorragia muscular o hemorragia oral.	20-40	Repetir cada 24 horas. Por lo menos durante 1 día, hasta que desaparezca el episodio de hemorragia, según lo determine el dolor, o hasta que se logre curar la herida.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y la discapacidad.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca la amenaza.

Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción de dientes.	30-60	Cada 24 horas, al menos durante 1 día, hasta que se logre curar la herida.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que la herida cure de manera apropiada; luego, iniciar una terapia durante otros 7 días, por lo menos para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B severa, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal, en intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Perfusión continua

Antes de la cirugía, se debe realizar un análisis farmacocinético para obtener una estimación del aclaramiento.

La velocidad de perfusión inicial se puede calcular de la siguiente manera:

Aclaramiento x nivel de estado estacionario deseado = velocidad de perfusión (UI/kg/h)

Después de las 24 horas iniciales de perfusión continua, el aclaramiento debe calcularse de nuevo todos los días utilizando la ecuación de estado estacionario con el nivel medido y la velocidad de perfusión conocida (ver sección 5.2).

Población pediátrica

En un estudio clínico en niños menores de 6 años, la dosis mediana de Replenine®-VF para la profilaxis fue de 29,3 UI/Kg (intervalo de confianza de 95%: 25,3 – 33,2 UI/kg) administrada hasta 2 veces por semana; la dosis media para tratar una hemorragia fue de 26,8 UI/Kg (intervalo de confianza de 95%: 15,7 – 37,9 UI/kg).

Método de administración

Uso intravenoso:

Replenine®-VF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad que no exceda los 3 mL por minuto. Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con Replenine®-VF. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas del factor IX. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe advertir a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso que se produzca un shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, se debe controlar a los pacientes para detectar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (UB) mediante pruebas biológicas adecuadas.

En las publicaciones ha habido informes que muestran una correlación entre la ocurrencia de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se deberá evaluar a los pacientes que experimentan reacciones alérgicas para determinar la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la posterior exposición al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX deben, según el criterio del médico tratante, realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar la atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes posoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con Replenine®-VF debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

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

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, incluidas infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, la evaluación de donaciones individuales y pools de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hepatitis B (VHB) y la hepatitis C (VHC), y para los virus de la hepatitis A sin envoltura y el parvovirus B19.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Repleneine®-VF a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben de forma regular/repetida productos de factor IX derivado del plasma humano.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de los productos con factor IX de coagulación humana con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

No se han realizado estudios de reproducción animal con factor IX. Debido a la rara aparición de hemofilia B en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso del factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor IX debe usarse durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Repleneine®-VF no influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado en raras ocasiones y, en algunos casos, pueden progresar a una anafilaxia grave (incluido el shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a una anafilaxia grave y se han producido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX (ver sección 4.4). Se ha notificado síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmunitaria en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si ocurren tales inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda que se contacte con un centro especializado en hemofilia.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un riesgo mayor para las preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso de factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles, consulte la sección 4.4.

Lista tabulada de reacciones adversas.

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$); muy raras ($<1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La tabla enumera las reacciones adversas notificadas por pacientes en los estudios clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Clasificación de órganos del sistema estándar de MedDRA (SOC)	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Común
Trastornos generales y cambios en el lugar de la inyección	Reacción en el lugar de la inyección	Común

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños (0 - 18 años) sean los mismos que en los adultos.

En un estudio clínico en niños menores de 6 años, se inscribieron 3 pacientes que no habían sido tratados previamente y siguieron siendo negativos al inhibidor, después del tratamiento con Replene®-VF durante 6 meses. De los 67 paciente evaluados previamente en estudios clínicos 1 niño desarrolló un inhibidor con un título de 3.6 Unidades Bethesda.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier reacción adversa descrita o no en esta ficha técnica al correo: farmacovigilancia@globalmedfarma.com

4.9 Sobredosis

No se ha informado de ningún caso de sobredosis con factor IX humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: factor IX de coagulación sanguínea, código ATC: B02BD04.

El factor IX es una glicoproteína monocatenaria con una 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 el factor XIa en la vía de coagulación intrínseca y por el complejo factor VII/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. La trombina luego 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 debido a la disminución de los niveles de factor IX y produce una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Por terapia de reemplazo se aumentan los niveles plasmáticos de factor IX, lo que permite una corrección temporal de la deficiencia de factor y la corrección de las tendencias hemorrágicas.

Cabe destacar que la tasa anualizada de hemorragia (TAH) no es comparable entre diferentes concentrados de factor ni entre diferentes estudios clínicos.

En un estudio clínico multicéntrico, no aleatorizado y abierto, participaron 22 pacientes de entre 17 y 76 años con hemofilia B grave (≤ 2 % de actividad) fueron tratados de forma profiláctica (n=6) o según demanda (n=16) durante una duración media de 44 semanas. Los pacientes en régimen profiláctico (dosis media de 163 UI/kg por mes por paciente) experimentaron 11 sangrados en promedio durante el estudio y la dosis inicial media para tratarlos fue de 29,1 UI/kg, con una dosis total media utilizada para tratar cada sangrado de 49 UI/kg. Los pacientes tratados a demanda experimentaron una media de 13,4 sangrados durante el estudio y la dosis inicial media para tratarlos fue de 21,21 UI/kg, con una dosis total media utilizada para tratar cada sangrado fue de 30,4 UI/kg.

Población pediátrica

En un estudio clínico multicéntrico, no aleatorizado y abierto, realizado en 15 niños menores de 6 años (rango 0.2 – 5.6 años) con hemofilia B grave ($\leq 2\%$ de actividad) durante una duración media de 28 semanas. El número medio de sangrados por sujeto y mes fue de 0,2 sangrados para los pacientes en el grupo de profilaxis (n=10) y de 1,2 sangrados en el grupo a demanda (n=6).

La dosis media de Replenine®-VF para profilaxis fue de 29 UI/kg (rango: 20-37 UI/kg) administrada hasta dos veces por semana; la dosis media mensual fue de 194 UI/kg. La dosis media para tratar un sangrado fue de 27 UI/kg (rango: 13-53 UI/kg).

Inhibidores

El ensayo pediátrico incluyó a tres pacientes no tratados previamente, todos los cuales permanecieron negativos a los inhibidores después del tratamiento con Replenine®-VF durante 6 meses. En total, de los 67 pacientes previamente analizados en estudios clínicos, un niño pequeño desarrolló un inhibidor con un título de 3,6 unidades Bethesda.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

En un estudio clínico de 15 pacientes adultos con hemofilia B, las propiedades farmacocinéticas medias de Replenine®-VF fueron las siguientes:

Parámetro	Media
Recuperación incremental (UI/dL por UI/kg)	1,16
Área bajo curva (AUC _{0-56 h}) (UI/mL/h)	15,2
Vida media terminal (horas)	19,0
Vida media inicial (alfa) (horas)	4,8
Vida media de eliminación (Beta) (horas)	20,9
Tiempo promedio de residencia (horas)	24,9
Aclaramiento (mL/ hora/kg)	4,52
Volumen de distribución (mL/kg)	122,1

De los estudios clínicos en 48 pacientes adultos con hemofilia B, la mayoría de ellos tuvo diversas evaluaciones de recuperación adicional, todas basadas en la máxima FIX: C en la primera hora (ISTH, 2001), los resultados totales fueron los siguientes:

Media : 1,25 (95% IC 1,16 - 1,33) UI/dL por UI/kg
Mediana : 1,17 UI/dL por UI/kg

En un ensayo clínico cuando Replenine®-VF fue administrado mediante perfusión continua, para cubrir una cirugía mayor, se administró una dosis de bolo inicial para aumentar la actividad del factor IX a aproximadamente 100 UI/dL. Luego se inició la perfusión continua a 6 UI/kg/hora (administrada sin diluir mediante una bomba de jeringa o un controlador de jeringa). Posteriormente, se ajustó la velocidad de perfusión según la siguiente fórmula:

$$\text{Nueva velocidad (UI/kg/hora)} = \frac{\text{Última velocidad (UI/kg/hora)} \times \text{Nivel FIX objetivo (UI/mL)}}{\text{Nivel de FIX registrado recientemente (UI/mL)}}$$

La mediana de la eliminación fue más rápida durante las primeras 24 horas peri-operatorias (día 1). Luego, la depuración mediana disminuyó de la siguiente manera: día 1, 7,3 mL/kg/h; Día 2, 4,2 mL/kg/h; Día 3, 4,4 mL/kg/h; Día 4, 3,4 mL/kg/h; Día 5, 3,2 mL/kg/h; Día 6, 1,3 mL/kg/h. La fórmula que describe la reducción de la depuración post-operativas de los días 2 a 8 fue la siguiente:

$$\text{Aclaramiento del factor IX (mL/h/kg)} = 5,05 - (0,36 \times \text{día})$$

Hubo variabilidad entre pacientes en la depuración de manera que, cuando se cubre la cirugía mediante perfusión continua, se requiere el monitoreo de la actividad del factor IX del plasma (ver sección 4.2).

La información adicional obtenida del estudio de perfusión continua en la cirugía mayor proporcionó los siguientes valores farmacocinéticos promedios para el período de perfusión continua (mediante análisis de múltiples dosis de un compartimento):

Vida Media:	14,8 horas
Tiempo de residencia promedio:	31,3 horas
Depuración:	3,8 mL/hora/kg
Volumen de distribución:	107,0 mL/kg

5.3 Datos preclínicos de seguridad

El factor IX de coagulación del plasma humano (contenido en Replenine®-VF) es un constituyente normal del plasma humano y actúa como el factor IX endógeno.

Las pruebas de toxicidad con dosis repetidas en animales son impracticables debido a la interferencia con el desarrollo de anticuerpos a la proteína heteróloga. En vista que la experiencia clínica no proporciona ninguna evidencia para efectos tumorigénicos y mutagénicos del factor IX de coagulación del plasma humano, los estudios experimentales, particularmente en especies heterólogas, no se consideran necesarios.

Los estudios de toxicidad con una sola dosis en ratas y ratones han establecido un margen de seguridad superior a 20 veces. Las pruebas de trombogenicidad en conejos y ratas no mostraron ninguna evidencia de trombogenicidad en dosis de 200-300 UI/kg de peso corporal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Clorhidrato de lisina
Glicina
Citrato de sodio
Ácido cítrico monohidrato
Fosfato disódico dihidrato
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio

Solvente

Agua estéril para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Solo se deben utilizar los equipos de inyección/perfusión proporcionados debido a que se puede producir una falla en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del factor IX humano en la superficie interna de algunos equipos de inyección/perfusión.

6.3 Vida útil

3 años

Después de la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 1 hora hasta 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento reconstituido debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deben exceder de 1 hora hasta 25°C.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar en una refrigeradora (2°C hasta 8°C) para periodos de hasta 36 meses o por debajo de 25°C para periodos de hasta 3 meses. No congelar.

Registre en la caja la fecha en que retira el producto de la refrigeradora.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para conocer las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- 500 UI de polvo en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (caucho de halobutilo), un sello (aluminio) y una tapa flip-off de seguridad (polipropileno).
- 10 mL de disolvente en un vial (vidrio tipo I) para reconstitución.
- Una aguja con filtro o un dispositivo de transferencia Mix2Vial™; solo uno de ellos será suministrado con el producto.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Replenine®-VF solo debe reconstituirse con el agua estéril para inyección que se proporciona con el producto. La presentación de 500 UI debe reconstituirse con 10 mL de disolvente.

Los envases de Replenine®-VF y agua estéril para inyección deben llevarse entre 20°C y 25°C antes de retirar la tapa flip-off del vial del producto.

El medicamento reconstituido debe inspeccionarse visualmente en busca de materia particulada y decoloración antes de su administración. La solución debe ser transparente o ligeramente

opalescente. No utilice soluciones turbias o con depósitos. Use el producto inmediatamente después de la reconstitución o dentro de 1 hora.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Instrucciones de reconstitución Aguja con filtro:

- a) Utilizando una aguja y jeringa desechables y estériles, retirar el volumen requerido de agua estéril para inyección y transferir al vial del Factor IX. Al perforar el sello del vial del Factor IX, se retirará el agua estéril al vial que está al vacío.

NOTA: NO SE DEBE UTILIZAR LA AGUJA CON FILTRO PROPORCIONADA PARA EXTRAER EL AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN.

O

- b) Retirar la cubierta protectora de uno de los extremos de una aguja de transferencia e insertar a través del tapón en el vial del agua estéril para inyección. Retirar la cubierta de la otra punta de la aguja de transferencia, invertir el vial de agua estéril sobre el vial del producto e insertar el extremo libre de la aguja a través del tapón en el vial del Factor IX. Al perforar el sello del vial del producto, se podrá extraer el agua estéril al vial que está al vacío. Quedará una pequeña cantidad de agua estéril en el vial del agua. Este método no puede ser utilizado para preparar la perfusión en volumen reducido (ver arriba).

Si el agua estéril que se utilizará para la reconstitución no se introduce en el vial que contiene el factor IX, esto indica una pérdida de vacío. Si el vial no contiene vacío o si el factor IX reconstituido forma un gel o coágulo, el vial no debe ser utilizado.

Se debe agitar el envase para humedecer el producto y luego liberar el vacío de la siguiente manera:

- a) Retirando la jeringa de la aguja antes de retirar la aguja del vial del producto.

O

- b) Desconectando los dos viales retirando primero la aguja de transferencia del vial de agua estéril y luego retirando la aguja de transferencia del vial del producto.

Replenine®-VF se disuelve rápidamente y solo requiere una agitación muy suave para asegurar una disolución completa. Debe obtenerse una solución transparente o ligeramente opalescente en 5 minutos. Si se forma un gel o un coágulo, deseche el vial.

La solución debe extraerse del vial con una jeringa de plástico desechable a través de la aguja con filtro suministrada con el producto. El producto ya está listo para su administración. Siga las prácticas normales de seguridad para la administración. Utilice el producto inmediatamente después de la reconstitución.

El producto reconstituido no debe almacenarse.

Instrucciones de reconstitución utilizando Mix2Vial™

Puede reconstituir su producto de dos formas usando el dispositivo de transferencia llamado Mix2Vial™:

- A) Reconstituir en volumen completo o
- B) Reconstituir con medio volumen

A) Reconstitución en volumen completo

	<p>Paso 1</p> <ul style="list-style-type: none">• Retirar la tapa del vial del producto y limpie la parte superior del tapón con una torunda impregnada con alcohol.• Repetir este paso con el vial de agua estéril.• Despegar la parte superior del paquete del dispositivo de transferencia Mix2Vial™ pero mantener el dispositivo en el paquete.
	<p>Paso 2</p> <ul style="list-style-type: none">• Coloque el extremo azul del dispositivo de transferencia Mix2Vial™ en el vial de agua estéril y presione hacia abajo hasta que la punta penetre en el tapón de caucho y encaje en su lugar.• Retire el embalaje exterior de plástico del dispositivo de transferencia Mix2Vial™ y deséchelo, teniendo cuidado de no tocar el extremo expuesto del dispositivo.
	<p>Paso 3</p> <ul style="list-style-type: none">• Invertir el vial del agua estéril con el dispositivo aún insertado.• Colocar el extremo transparente del dispositivo de transferencia Mix2Vial™ sobre el vial del producto y presionar hacia abajo hasta que la punta penetre en el tapón de caucho y quede encajado.
	<p>Paso 4</p> <ul style="list-style-type: none">• El agua estéril pasará al vial del producto debido al vacío contenido en él.• Girar cuidadosamente el vial para asegurar que el producto se mezcle completamente. No agitar el vial.• Se debe obtener una solución clara o de un color perla ligero, por lo general en aproximadamente 2 a 2 ½ minutos (5 minutos como máximo).
	<p>Paso 5</p> <ul style="list-style-type: none">• Separar el vial vacío del agua estéril y la parte de color azul de la parte transparente desenroscando en sentido antihorario.• Introducir aire en la jeringa jalando el émbolo hasta el volumen requerido de agua estéril añadida.• Conectar la jeringa con el filtro de color blanco.• Empujar el aire de la jeringa dentro del vial.



Paso 6

- Invertir inmediatamente el vial de solución que se extraerá a la jeringa.
- Desconectar la jeringa llena del dispositivo de transferencia Mix2Vial™.
- El producto está listo para su administración. Seguir las prácticas de seguridad normales para la administración. Utilizar el producto inmediatamente después de su reconstitución, el producto no debe ser almacenado.

B) Reconstituir con medio volumen

Para utilizar el dispositivo de transferencia Mix2Vial™ para reconstituir Replenine®-VF en la mitad de los volúmenes, primero es necesario retirar y desechar la mitad del volumen de agua del vial de agua estéril para inyección.

- Perfore el tapón del vial de agua estéril con una aguja y una jeringa y extraiga la mitad del volumen de agua.
- Compruebe que se extrae la cantidad correcta; la aguja y la jeringa ahora se pueden desechar de forma segura.
- El agua estéril restante del vial se utilizará para la reconstitución (la mitad del volumen original).
- Para completar el proceso de disolución, siga los pasos 1 a 6 en la Sección A anterior.
- El producto está listo para su administración.

Nota: Si tiene más de un vial para compensar su dosis, repita los pasos 1 a 6 y extraiga la solución del vial en la misma jeringa.

El dispositivo de transferencia Mix2Vial™ suministrado con el producto es estéril y no se puede utilizar más de una vez.

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

28/06/2024

Fabricado y acondicionado por:
Bio Products Laboratory Limited – Reino Unido.

Importado por:
GLOBAL MED FARMA S.A.C.