

PROYECTO DE FICHA TÉCNICA

Hyfact

**Factores de Coagulación II, VII, IX, X, Proteína C y Proteína S
250 UI – 500 UI**

**Polvo y Disolvente para Solución Inyectable
Vía de Administración: IV**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hyfact 250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable

o

Hyfact 500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hyfact es un concentrado de 4 Factores de Coagulación que se presenta como Polvo y Disolvente para Solución Inyectable que contiene Complejo de Protrombina Humana.

El producto contiene nominalmente las siguientes Unidades Internacionales (UI) de Factores de Coagulación Humana:

	Hyfact 250 UI	Hyfact 500 UI	Después de la reconstitución* (UI/mL)
Ingrediente activo			
Factor II	140 - 350	280 - 700	14 - 35
Factor VII	70 - 200	140 - 400	7 - 20
Factor IX	250	500	25
Factor X	140 - 350	280 - 700	14 - 35
Otros ingredientes activos			
Proteína C	111 - 390	222 - 780	11 - 39
Proteína S	10 - 80	20 - 160	1 - 8

** Después de la reconstitución con 10 mL (para Hyfact 250 UI) o 20 mL (para Hyfact 500 UI) de agua para inyección.*

El contenido total de proteínas por vial es de 130 a 350 mg (Hyfact 250 UI) o de 260 a 700 mg (Hyfact 500 UI). La actividad específica del producto es $\geq 0,6$ UI/mg expresado como actividad del Factor IX.

Las actividades de todos los factores de coagulación y de las proteínas C y S (antígeno) se han probado de acuerdo con los estándares actuales de la OMS o la Farmacopea Europea.

Excipiente con efecto conocido

Una vez reconstituido contiene 125 - 195 mmol de sodio/l y hasta 44,8 mg de sodio por vial de 250 UI o hasta 89,6 mg de sodio por vial de 500 UI. Para consultar la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color azulado. El disolvente es un líquido transparente e incoloro, sin partículas visibles.

4. INFORMACION CLINICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del sangrado y profilaxis perioperatoria en la deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una corrección rápida de la deficiencia.
- Tratamiento del sangrado y profilaxis perioperatoria en la deficiencia congénita de uno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone del factor de coagulación específico purificado.

4.2 Dosificación y forma de administración

Dosificación

A continuación, se muestran sólo pautas generales de dosificación. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación. La dosificación y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la enfermedad, ubicación, gravedad del sangrado y condición clínica del paciente.

La cantidad y frecuencia de administración debe calcularse por paciente. Los intervalos de dosificación deben adaptarse a las diferentes semividas de los diferentes factores de coagulación en el complejo de protrombina. Los requerimientos de dosis individuales sólo pueden determinarse sobre la base de determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación de interés o sobre la base de determinaciones generales de los valores del complejo de protrombina (tiempo de protrombina, INR) y la monitorización continua de la condición clínica del paciente.

En los procedimientos quirúrgicos mayores, resulta esencial un seguimiento estrecho de la terapia de reemplazo mediante ensayos de coagulación (determinaciones específicas del factor de coagulación y/o determinaciones generales de los valores del complejo de protrombina).

Sangrado y profilaxis perioperatoria del sangrado durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K:

La dosis dependerá del INR antes del tratamiento (INR inicial), el INR deseado y el peso corporal. Las siguientes tablas dan las dosis aproximadas requeridas para la normalización del INR en diferentes valores iniciales del INR.

Las tablas de dosis proporcionan sólo pautas de dosificación generales que no pueden reemplazar la determinación individual de la dosis para cada paciente individual y el control estricto del INR y otros parámetros de coagulación durante el tratamiento.

Dosis recomendadas de Hyfact en mL para conseguir un INR deseado de $\leq 2,1$

INR inicial	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
Peso corporal												
50 kg	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg	50	50	40	40	30	30	30	20	X	X	X	X
70 kg	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X

Dosis recomendadas de Hyfact en mL para conseguir un INR deseado de $\leq 1,5$

INR inicial \ Peso corporal	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70 kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

Las dosis se calculan en base a la concentración de factor IX en Hyfact debido a su vida media relativamente corta y bajo rendimiento después de la perfusión en comparación con los otros factores de coagulación en Hyfact. Se supone que una concentración plasmática media de factor IX $\geq 30\%$ es suficiente para lograr un IIN de $\leq 2,1$ y que $\geq 60\%$ es suficiente para lograr un INR de $\leq 1,5$. Las cantidades calculadas se han redondeado a un múltiplo de 10 mL y se ha fijado un límite superior de 60 o 100 mL en total (ver tablas anteriores). Los valores de INR deseados son los recomendados por la Federación de Servicios de Trombosis Holandeses y corresponden a las recomendaciones en inglés y alemán.

La corrección de la reducción de la hemostasia inducida por los antagonistas de la vitamina K persiste durante aproximadamente 6-8 horas. Los efectos de la vitamina K, cuando se administran de forma conjunta, generalmente se logran en 4 a 6 horas. Por lo tanto, el tratamiento repetido con complejo de protrombina humana generalmente no es necesario después de la administración de vitamina K.

Dado que estas recomendaciones son empíricas y la recuperación/ duración del efecto pueden variar, es obligatorio monitorear el INR durante el tratamiento.

Hemorragia y profilaxis perioperatoria en la deficiencia congénita de uno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K cuando no se dispone del producto de factor de coagulación específico:

La dosis calculada necesaria para el tratamiento se basa en el hallazgo empírico de que aproximadamente 1 UI de factor VII o factor IX por kg de peso corporal produce un aumento de 0,01 UI/mL en la actividad plasmática de factor VII o IX, y que 1 UI de factor II o X por kg de peso corporal da un aumento en la actividad plasmática del factor II o X de 0,02 y 0,017 UI/mL, respectivamente.

La dosis administrada de un factor de coagulación específico se expresa (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para cada factor. La actividad en plasma de un factor de coagulación específico se expresa en porcentaje (en relación con el estándar internacional para el factor de coagulación específico).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad de un factor de coagulación es igual a la cantidad en un mL de plasma normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor X en 0,017 UI/mL. La dosis requerida se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{factor deseado} \times \text{aumento (UI/mL)} \times 60$$

Dónde 60 (mL/kg) es el recíproco de la recuperación estimada.

Si se conoce la recuperación individual, ese valor debe usarse para el cálculo.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de Hyfact en pacientes pediátricos.

Método de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, consulte la sección 6.6. Hyfact debe administrarse por vía intravenosa.

Se recomienda administrar el producto reconstituido a razón de aproximadamente 2 mL por minuto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Se debe buscar el consejo de un especialista con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (p. ej., la inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Hyfact solo se debe utilizar cuando se requiera una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como una hemorragia mayor o una cirugía de urgencia. En otros casos, suele ser suficiente reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o administrar vitamina K.

Los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K pueden tener hipercoagulabilidad subyacente y la perfusión de complejo de protrombina humana puede exacerbar esta condición.

En la deficiencia congénita de uno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, se debe utilizar un producto de factor de coagulación específico, si está disponible.

Si se produce una reacción alérgica o anafilactoide, la inyección/perfusión debe interrumpirse inmediatamente. En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para el shock.

Las medidas comunes para prevenir infecciones asociadas con el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, la prueba de cada donación/combinación de plasma para detectar signos de virus/infecciones y la implementación de pasos efectivos en el proceso de fabricación para inactivar o eliminar virus. No obstante, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmitir una infección. Esto también se aplica a virus desconocidos o nuevos y otros patógenos.

Las medidas funcionan contra virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). También actúan contra el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA). Las medidas pueden ser menos efectivas contra otros virus no encapsulados, como el parvovirus B19. Una infección por parvovirus B19 puede ser mala para las mujeres embarazadas (infección del feto) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben la administración regular/repetida de productos derivados del complejo de protrombina del plasma humano.

Cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada,

especialmente con dosis repetidas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII ya que los otros factores de coagulación dependen de la vitamina K, con vida medias más largas, pueden acumularse a niveles significativamente más altos de lo normal.

Los pacientes que reciben complejo de protrombina humana deben ser monitoreados de cerca para detectar signos o síntomas de coagulación intravascular o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe ejercer una estrecha vigilancia cuando se administre complejo de protrombina humana en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes durante y después de la cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de enfermedad o en pacientes con riesgos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento debe sopesar frente a los riesgos de estas complicaciones.

No se dispone de datos sobre el uso de Hyfact en hemorragia perinatal por deficiencia de vitamina K en neonatos.

Excipientes

Hyfact contiene hasta 448 mg de sodio por 100 mL, equivalente a hasta el 22 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Esto debe ser considerado en el caso de pacientes con una dieta pobre en sodio.

Pacientes pediátricos

No se registran datos suficientes para recomendar la administración de Hyfact en niños y adolescentes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los productos del complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K. No se conocen interacciones con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del complejo de protrombina humana para su uso en el embarazo y la lactancia humana.

Los estudios en animales no son adecuados para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Por lo tanto, el complejo de protrombina humana sólo debe usarse durante el embarazo y la lactancia si es claramente necesario. Consulte la sección 4.4. para información sobre el riesgo de infección por parvovirus B19 en mujeres embarazadas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos secundarios

Lista tabulada de efectos secundarios de Hyfact.

Las reacciones adversas presentadas se informaron durante los estudios clínicos y durante el uso posterior a la comercialización de Hyfact. La siguiente tabla está organizada por clases de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de términos preferidos).

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Frecuencia de efectos secundarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Efecto secundario	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, mareos	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Infarto agudo de miocardio	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Eventos tromboembólicos (embolia, trombosis venosa profunda), Ver sección 4.4	Frecuente
	Hipotensión	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis, prurito, urticaria	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Enrojecimiento en el lugar de la perfusión, irritación en el lugar de la perfusión, Inflamación en el lugar de la perfusión	Frecuencia no conocida
	Malestar	
En investigación	Función hepática anormal	Frecuencia no conocida

La terapia de reemplazo puede conducir a la formación de anticuerpos circulantes contra uno o más factores del complejo de protrombina humana. Si se produce tal efecto inhibitor, se manifestará como una respuesta clínica deficiente, por ejemplo, sangrado sostenido.

Para seguridad relacionada con agentes transmisibles, sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar los efectos secundarios sospechados después de la autorización del medicamento. De esta forma, el balance entre beneficios y riesgos del medicamento puede ser monitoreado de manera continua. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa al correo farmacovigilancia.pe@blau.com o al número 940 062 792.

4.9 Sobredosis

El uso de altas dosis de productos del complejo de protrombina humana se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. En caso de sobredosis, aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hemostáticos, factores de coagulación sanguínea IX, II, VII y X en combinación, código ATC: B02BD01.

Los factores de coagulación II, VII, IX y X, que se sintetizan en el hígado usando vitamina K, se conocen comúnmente como complejo de protrombina. Además de los factores de coagulación, Hyfact contiene los inhibidores de la coagulación dependientes de la vitamina K, proteína C y proteína S.

El factor VII es el zimógeno del factor de serina proteasa activo VIIa que inicia la cascada de coagulación extrínseca. El complejo factor tisular-factor VIIa activa los factores de coagulación X y IX, formando los factores IXa y Xa. Con una mayor activación de la cascada de la coagulación, la protrombina (factor II) se activa y se convierte en trombina. A través de la acción de la trombina, el fibrinógeno se convierte en fibrina, lo que da como resultado la formación de coágulos. La formación normal de trombina también es vital para la función plaquetaria como parte de la hemostasia primaria.

La deficiencia grave aislada del factor VII conduce a una reducción de la formación de trombina y una tendencia al sangrado debido a la reducción de la formación de fibrina y al deterioro de la hemostasia primaria. La deficiencia aislada del factor IX es una de las formas clásicas de hemofilia (hemofilia B). La deficiencia aislada del factor II o del factor X es muy rara, pero en forma grave provoca una tendencia al sangrado similar a la observada en la hemofilia clásica.

Las otras sustancias, los anticoagulantes proteína C y proteína S, también se sintetizan en el hígado. La actividad biológica de la proteína C se ve reforzada por el cofactor proteína S.

La proteína C activada inhibe la coagulación al inactivar los factores de coagulación Va y VIIIa. La proteína S, como cofactor de la proteína C, apoya la inactivación de la coagulación. La deficiencia de proteína C se asocia con un mayor riesgo de trombosis.

La deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K ocurre durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Cuando la deficiencia se vuelve severa, resulta en una tendencia hemorrágica severa caracterizada por hemorragia retroperitoneal o cerebral en lugar de hemorragia muscular y articular. La insuficiencia hepática grave también da como resultado una marcada disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K y una tendencia clínica al sangrado, que, no obstante, a menudo es compleja debido a la coagulación intravascular concomitante de bajo grado, bajo recuento de plaquetas, deficiencia de anticoagulantes y fibrinólisis alterada.

La administración del complejo de protrombina humana aumenta los niveles plasmáticos de factores de coagulación dependientes de la vitamina K y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación en pacientes con deficiencia de uno o más de estos factores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los siguientes rangos han sido descritos en la literatura para las vidas medias plasmáticas de los cuatro factores de coagulación contenidos en Hyfact:

Factor de coagulación	Vida Media
Factor II	40 - 60 horas
Factor VII	4 - 6 horas
Factor IX	18 - 25 horas
Factor X	30 - 60 horas

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales con Hyfact, con la excepción de un estudio en ratas sobre un posible efecto antihipertensivo (que se ha demostrado que no está presente).

Se han realizado estudios de toxicología en animales con TNBP y Tween 80. Hyfact contiene hasta 0,4 µg de TNBP por UI de factor IX y hasta 4 µg de Tween 80 por UI de factor IX. Al usar Hyfact a la dosis recomendada, las cantidades de TNBP y Tween 80 administradas a un paciente permanecerán muy por debajo de los niveles que han demostrado ser dañinos en estudios con animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo: Citrato trisódico dihidrato, Cloruro de sodio, Antitrombina $\leq 0,6$ UI/mL
Disolvente: agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Hyfact es compatible con material de polipropileno. El tratamiento puede fallar debido a la adsorción de los factores de coagulación a la superficie interna de otros equipos de inyección/perfusión.

6.3 Vida útil

3 años.

Después de la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 3 horas a 15°C - 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el producto en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°. No congelar.
Conservar el vial en su embalaje original y protegido de la luz.

Dentro de la vida útil, el producto se puede almacenar a una temperatura igual o inferior a 25 °C durante un máximo de 6 meses antes de su uso. Si no se usa durante ese período, debe desecharse. Después de sacar el producto del refrigerador, no debe volver a colocarse en el refrigerador. La fecha en que el producto se llevó a temperatura ambiente debe anotarse en el empaque.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras la reconstitución, sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del embalaje

Un envase contiene:

Hyfact 250 UI

- Polvo: Vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de bromobutilo y tapa sello de aluminio.
- 10 mL de Disolvente: Vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de bromobutilo y tapa sello de aluminio.
- 1 Aguja de Transferencia.

o

Hyfact 500 UI

- Polvo: Vial de vidrio tipo II incoloro con tapón de bromobutilo y tapa sello de aluminio.
- 20 mL de Disolvente: Vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de clorobutilo con recubrimiento Fluro-Tec.
- 1 Aguja de Transferencia.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras instrucciones

Hyfact 250 UI e Hyfact 500 UI

Reconstitución

El polvo debe disolverse en el volumen prescrito de agua para inyección. Si se almacena a una temperatura de 2°C – 8°C, es necesario llevar a temperatura ambiente (15 C - 25 C) antes de disolver el producto.

Procedimiento con la Aguja de Transferencia

1. Retire la tapa protectora de plástico tanto del vial de agua para inyección como del vial que contiene el polvo.
2. Desinfecte el tapón de goma de ambos viales con una gasa empapada en alcohol (70%).
3. Retire la cubierta protectora de un extremo de la aguja de transferencia e inserte la aguja en el vial de agua para inyección (A).
4. Luego retire la cubierta protectora del otro extremo de la aguja de transferencia, invierta el vial con la aguja de transferencia insertada e inmediatamente inserte la aguja libre en el vial de producto (B).

La presión negativa en el vial que contiene el producto hará que el agua para inyección entre en el vial. Cuando se desborde el agua para inyección, se recomienda inclinar el vial que contiene el producto y dejar que el agua se escurra por la pared del vial. Esto promueve la velocidad de disolución del producto. Una vez que el agua se haya desbordado por completo, la ampolla vacía junto con la aguja de transferencia debe retirarse en un solo movimiento.



Para acelerar el proceso de disolución, el vial puede agitarse ligeramente y, si es necesario, calentarse a 30°C. Bajo ninguna circunstancia se debe agitar el vial ni permitir que la temperatura supere los 37°C. Si el vial se calienta en un baño de agua, se debe tener cuidado de que el agua no entre en contacto con la tapa protectora y/o el tapón de goma.

Como regla general, la sustancia seca debe disolverse completamente en una solución de color azul dentro de los 10 minutos; el color azul es causado por la presencia de la proteína plasmática ceruloplasmina.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilice soluciones turbias o que contengan precipitados. El producto reconstituido debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

**MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
VENTA CON RECETA MÉDICA**

Fabricado por:

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Ámsterdam, Holanda

Importado por:

Blau Farmacéutica Perú S.A.C.
Lima, Perú

Octubre, 2024