

**VENTA BAJO RECETA
ANTIHEMORRÁGICO**

**POLVO LIOFILIZADO
VÍA I.V.**

**Factor VIII de la coagulación del plasma
humano Kedrion®**

Precauciones y advertencias:

Como con cualquier producto proteico I.V., son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas diferentes al factor VIII. Los pacientes deben ser informados de los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo eczema urticaria generalizada, opresión en el pecho, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxis. Si estos síntomas aparecen se debe aconsejar a los pacientes a interrumpir la utilización del producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar de shock. Una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A es la formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII. Estos inhibidores son usualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del factor VIII, los cuales se cuantifican en unidades bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el método de valoración modificado. La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede ocurrir durante el tratamiento con todos los medicamentos del Factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en niveles altos, impiden que el tratamiento funcione correctamente y usted o su hijo deben ser monitoreados cuidadosamente en relación al desarrollo de estos inhibidores. Si usted o su hijo no están controlando el sangrado con factor VIII, informe a su médico de inmediato. Las medidas estándares para prevenir infecciones que son consecuencia del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, evaluación de las donaciones individuales y pools de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de manufactura efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Estos procedimientos se consideran efectivos para virus envueltos, tales como VIH, VHB y VHC, así como para el virus no envuelto VHA. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a los virus no envueltos tales como parvovirus B19, que puede ser muy peligroso en mujeres embarazadas, pues pueden producir infecciones muserias en el feto y en individuos con inmunodeficiencia o con una eritropoyesis incrementada (ej., en anemia hemolítica). Se deberá considerar una vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que estén recibiendo concentrados de factor VIII derivado de plasma en forma regular/repetida. Es altamente recomendable que cada vez que se administre este producto, se registre el nombre y el número de lote del producto, en orden a mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del producto. Este producto contiene hasta 4,1 mg de sodio por cada mL de solución reconstituida (correspondiente a 41 mg de sodio por vial). A tenerse en cuenta por pacientes bajo una dieta controlada de sodio.

Uso en niños: No hay estudios sobre eficacia y seguridad en niños menores de 12 años. Para los adolescentes (12-18 años) la posología para cada indicación es dada por el peso corporal.

Uso durante el embarazo y la lactancia: No se han realizado estudios de reproducción en animales con el factor VIII. Debido a que son raros los casos de mujeres con hemofilia A, no se dispone de experiencia sobre la utilización del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor VIII debe ser utilizado 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 en la capacidad para conducir ni utilizar maquinaria.

Restricciones de uso:

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a derivados del plasma humano.

Interacciones:

No existen interacciones de productos de factor VIII de coagulación humano con otros medicamentos.

Sobredosis:

No se han observado síntomas de sobredosis con el factor VIII de coagulación de plasma humano. En caso de ingestión accidental o de una sobredosis con este producto hay que acudir inmediatamente al médico o al hospital más cercano. En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral Santos y Teodoro Mongelós - Tel.: 220 418.

Presentación:

Caja conteniendo 1 frasco vial con polvo liofilizado + frasco vial con 10 mL de solvente + set para infusión.

Almacenar en frío (2°C- 8°C). No congelar. Proteger de la luz.

Antes de su uso y dentro del período de validez el vial de polvo puede almacenarse a una temperatura que no exceda los 25 ° C, hasta 6 meses consecutivos. Después de este período el vial de polvo debe desecharse. En cualquier caso, el vial de polvo ya no se puede volver a colocar en el refrigerador si se mantiene a temperatura ambiente.

Informe la fecha de inicio del almacenamiento a temperatura ambiente en la caja exterior.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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.

Composición:

Cada frasco vial de Factor VIII de la coagulación del plasma humano 1.000 U.I./10 mL Kedrion® con polvo liofilizado contiene:
Factor VIII de la coagulación del plasma humano.....1.000 U.I.
Excipientes.....c.s.

Cada frasco vial de Factor VIII de la coagulación del plasma humano 500 U.I./10 mL Kedrion® con polvo liofilizado contiene:
Factor VIII de la coagulación del plasma humano.....500 U.I.
Excipientes.....c.s.

Mecanismo de acción:

El complejo factor VIII/factor Von Willebrand consiste en 2 moléculas (F VIII y vWF) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando es inyectado en un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor Von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un co-factor para el factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado, que convierte la protrombina en trombina. La trombina a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina que lleva a la formación de un coágulo. La hemofilia A es una enfermedad hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo, debido a los niveles disminuidos de factor VIII: C, y da lugar a importantes hemorragias en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Con la terapia de sustitución se aumentan los niveles plasmáticos del factor VIII, de manera que temporalmente se rectifica la deficiencia del factor y se corrige la tendencia hemorrágica.

Farmacocinética:

El factor VIII de la coagulación humano (a partir del concentrado) es un componente normal del plasma humano y actúa como el factor VIII endógeno. Después de la inyección del producto, aproximadamente 2/3 a 3/4 partes del factor VIII permanecen en la circulación. El nivel de actividad del factor VIII alcanzado en el plasma debe estar entre 80% a 120% de la actividad esperada del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII disminuye de modo exponencial bifásico. En la fase inicial, la distribución entre el compartimento intra-vascular y los otros compartimentos (fluidos corporales), ocurre con una vida media de eliminación plasmática de 3 a 6 horas. En la subsiguiente fase lenta (que probablemente refleja el consumo del factor VIII), el tiempo de vida media varía entre 8 a 20 horas, con un promedio de 12 horas. Esta corresponde a la vida media biológica verdadera.

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragia en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Tratamiento de deficiencia adquirida del factor VIII.

Tratamiento de hemofílicos con anticuerpos contra el factor VIII (inhibidores).

Posología y modo de uso:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de hemofilia. La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del factor VIII, del lugar y del grado de la hemorragia y de la condición clínica del paciente. El número de unidades de factor VIII administrados se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con la norma actual de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional del factor VIII en el plasma). Una unidad internacional de actividad del Factor VIII es equivalente a la de la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una UI de factor VIII por Kg. de peso corporal eleva la actividad del factor VIII del plasma en 1.5% a 2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso del cuerpo (Kg) x elevación de factor VIII deseado (%) (UI/dl) x recíproco de recuperación observada.

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración, siempre debe ser orientada según la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no se debe reducir por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en porcentaje del normal) en el periodo correspondiente. Se puede utilizar la siguiente tabla para guiar la dosificación en episodios hemorrágicos y en cirugía.

Grado de hemorragia tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/ duración de las terapias (días)
Hemorragias		
Hemartrosis inicial, sangrado muscular o sangrado oral	20-40	Repita la infusión cada 12-24 hs. por 3-4 días o más, hasta que el dolor y la incapacidad aguda se resuelvan.
Hemorragias que ponen en peligro la vida.	60-100	Repita la infusión cada 8-24 hs. hasta que se resuelva la amenaza.



Grado de hemorragia tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/ duración de las terapias (días)
Hemorragias que ponen en peligro la vida.	60-100	Repita la infusión cada 8-24 hs. hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo extracción de dientes.	30-60	Cada 24 hs. como mínimo 1 día, hasta que se alcance la cicatrización.
Cirugía mayor	80-100 (pre-y post-operatorio)	Repita la infusión cada 8-24 hs. hasta que la herida sane adecuadamente, luego terapia durante al menos 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (30 UI/dl60UI/dl).

Durante el curso del tratamiento se aconseja la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para ser administrados y la frecuencia de las infusiones repetidas. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, en particular, es indispensable realizar monitoreo de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (Actividad del factor VIII del plasma). Los pacientes individuales pueden variar en cuanto a la respuesta al factor VIII, logrando niveles diferentes de recuperación in vivo, y demostrando diferentes periodos promedios de eliminación.

Profilaxis: Para el tratamiento profiláctico por largo tiempo contra hemorragias en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 U.I. de factor VIII por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosis más cortos, o dosis más altas. Los pacientes deben ser monitoreados, en cuanto al desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividades de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar si está presente un inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser orientada por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Método de administración: El producto debe ser administrado por vía intravenosa, por inyección o por infusión lenta.

En caso de inyección intravenosa, se recomienda observar un tiempo de administración de 3 a 5 minutos, verificando la frecuencia de pulso de los pacientes e interrumpiendo la administración o disminuyendo la velocidad de la inyección si la frecuencia del pulso aumenta. La tasa de infusión debe evaluarse para cada paciente. Solamente se deben utilizar los sets de infusión/inyección aprobados, además de los suministrados en el empaque. Puede ocurrir falla del tratamiento como consecuencia de adsorción del factor VIII en las superficies internas del equipo no aprobado. El tiempo de reconstitución es inferior a los 3 minutos.

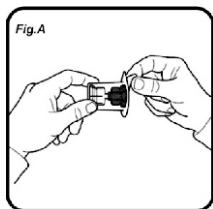
El liofilizado puede ser disuelto más rápidamente calentando el diluyente en baño maría y continuando el calentamiento del vial después de su reconstitución, teniendo cuidado de no sobrepasar la temperatura de 37°C. Si el polvo no se disuelve totalmente, existe una pérdida de actividad debida a filtración. Bajando el disolvente lentamente por las paredes del vial se evita la formación de espuma. El contenido del vial se debe utilizar en una sola administración. Una vez que ha sido abierto el envase de la infusión, el contenido debe ser usado inmediatamente. No tirar los medicamentos por medio de las aguas residuales o desechos.

Incompatibilidades: en ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros productos medicinales

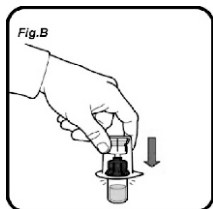
Instrucciones para el uso adecuado:

Reconstitución del polvo con el diluyente:

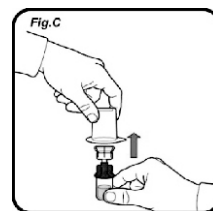
- Llevar el polvo y el diluyente a temperatura ambiente.
- Quitar las cápsulas de protección de los viales de polvo y diluyente.
- Limpiar con alcohol las superficies de los tapones de ambos viales.
- Volver la válvula lentamente a su posición original y desconectar la jeringa.
- Conectar la aguja mariposa a la jeringa e infundir o inyectar lentamente por vía intravenosa



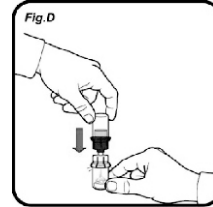
- Abrir el empaque del dispositivo mediante la eliminación de la parte superior; tenga cuidado de no tocar el interior (fig. A);
- No sacar el dispositivo del empaque;



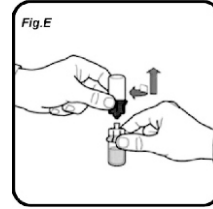
- Dar vuelta al revés a la caja del dispositivo e insertar la punta de plástico a través del tapón del diluyente (fig. B);



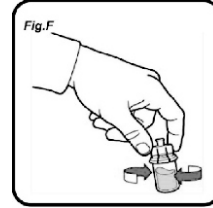
- Agarrar y tirar del borde de la caja, liberando el dispositivo (fig. C).



- Tener el dispositivo conectado al vial del diluyente; invertir el sistema de tal forma que el vial del diluyente esté en la parte superior del dispositivo.
- Insertar la otra punta de plástico, a través, del tapón del vial con el polvo; el vacío en el vial, atraerá el solvente dentro (fig. D).

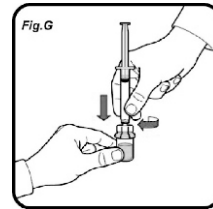


- Agitar suavemente, hasta su completa disolución (fig. E). Asegurándose de que el producto esté completamente disuelto, de otra manera, el principio activo no pasará, a través, del filtro del dispositivo.

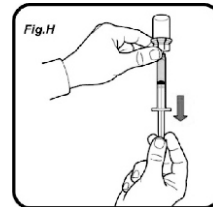


- Girar la válvula inferior del dispositivo hacia el vial del polvo que contiene la solución reconstituida y eliminar la tapa que la cubre (fig. F).

Administración de la solución: La solución deberá verse clara o ligeramente opalescente. La solución puede mostrar unas pocas escamas pequeñas o partículas después de la reconstitución. Antes de la administración inspeccionar visualmente la solución para detectar la presencia de partículas o decoloración. No utilizar soluciones que estén turbias o presenten depósitos.



- Llenar la jeringa con aire, tirando del émbolo hacia atrás, conectar el dispositivo e inyectar el aire dentro del vial del polvo que contiene la solución (fig. G).



- Mantener el émbolo en su lugar, de forma que el vial del polvo que contiene la solución reconstituida esté en la parte superior del dispositivo y atraiga el concentrado dentro de la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (fig. H).

- Volver la válvula lentamente a su posición original y desconectar la jeringa.
- Conectar la aguja mariposa a la jeringa e infundir o inyectar lentamente por vía intravenosa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Niños menores de 12 años.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, el factor VIII de la coagulación del plasma humano puede causar efectos indeseables aunque no siempre se presentan en todos los pacientes. Se ha observado con poca frecuencia síntomas de hipersensibilidad o reacciones alérgicas, que incluyen angioedema, ardor y pinchazos en el lugar de la inyección o infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, malestar torácico, parestesia, vómitos, sibilancia) y en algunos casos shock anafiláctico. En raras ocasiones se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si ocurren estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda que se acuda a un centro especializado de hemofilia.

Para los niños que no han sido tratados previamente con medicamentos del Factor VIII, los anticuerpos inhibidores pueden formarse con mucha frecuencia (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, los pacientes que han recibido tratamiento previo con Factor VIII (más de 150 días de tratamiento) el riesgo es poco común (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, usted o los medicamentos de su hijo pueden dejar de funcionar adecuadamente y usted o su hijo pueden experimentar un sangrado persistente. Si esto sucede, debe comunicarse con su médico inmediatamente.