

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BETAFACT 50 UI/mL, polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene nominalmente 250 UI/5 mL, 500 UI/10 mL o 1000 UI/20 mL de factor IX de coagulación humano después de la reconstitución, lo que corresponde a una concentración de 50 UI/mL.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una etapa de la Farmacopea Europea.

La actividad específica de BETAFACT es de 110 UI/mg de proteína aproximadamente.

Producido con plasma de donantes humanos.

Excipientes con efecto conocido: sodio (2,6 mg/mL), heparina. Ver sección 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco o amarillo claro, también aparece como un sólido friable. El disolvente es transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B (déficit congénito de factor IX).

4.2. Posología y forma de administración

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

Seguimiento terapéutico

Durante el curso del tratamiento, se aconseja una determinación apropiada de los niveles del factor IX para establecer la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. La respuesta al factor IX de cada paciente individual puede variar, demostrando diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en los pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable la monitorización precisa de la terapia de sustitución mediante el análisis de la coagulación (actividad del factor IX en plasma).

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia de factor IX, de la localización y del grado de la hemorragia, y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI) que hacen referencia al estándar actual de la OMS para productos de factor IX.

La actividad del factor IX en plasma se expresa bien como un porcentaje (relativo al plasma normal humano) o en Unidades Internacionales (relativo al 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 necesaria se basa en el hallazgo empírico de que una Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor IX en 1,08% de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (en kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX (\%)} (\text{UI/dL}) \times 0,93$$

La cantidad que hay que administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo de los niveles de actividad plasmática dados (en % de normalidad o UI/dL) en el periodo correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía para establecer la pauta posológica en episodios hemorrágicos e intervenciones quirúrgicas:

| Grado de hemorragia/Tipo de intervención quirúrgica | Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dL) | Frecuencia de la administración (horas)/Duración de la terapia (días) |
|---|---|--|
| Hemorragia | | |
| Hemartrosis incipiente, hemorragia muscular o hemorragia oral | 20 - 40 | Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, remita o se logre la curación. |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma | 30 - 60 | Repetir la perfusión cada 24 horas durante un periodo de 3-4 días o más hasta que remitan el dolor y la discapacidad. |
| Hemorragias con peligro de muerte | 60 - 100 | Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta superar el peligro. |
| Cirugía | | |
| Cirugía menor, incluida la extracción dental | 30 - 60 | Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación. |
| Cirugía mayor | 80 - 100 (pre- y posoperatorio) | Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la curación adecuada de la herida, luego seguir la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor IX del 30% al 60% (UI/dL). |

En ciertas circunstancias, se podrán necesitar cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo contra episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor IX por kg de peso corporal, a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de administración menor o dosis mayores.

Pacientes no tratados previamente

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8 pero no se puede formular ninguna recomendación relativa a la posología.

Población pediátrica

En un ensayo clínico, 13 niños menores de 6 años han recibido tratamiento con BETAFAC, con una dosis similar a la de los adultos (ver también secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía intravenosa.

BETAFAC no debe administrarse a una velocidad mayor de 4 mL/minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, sobre todo a la heparina o a sus derivados, entre ellos la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con BETAFAC. El medicamento contiene trazas de otras proteínas humanas además de factor IX. Se debe informar a los pacientes que, si presentan síntomas de hipersensibilidad, deben suspender la administración del medicamento inmediatamente y ponerse en contacto con su médico.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión de pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de choque, deberá aplicarse el tratamiento médico estándar correspondiente.

Inhibidores

Después del tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humano, se debe monitorizar a los pacientes por si desarrollan anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que se cuantificarán en Unidades Bethesda (UB) utilizando las pruebas biológicas oportunas.

Se han descrito casos en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y la aparición de reacciones alérgicas. Por lo tanto, se deberá evaluar a los pacientes que experimenten reacciones alérgicas por si hay presencia de un inhibidor. Debe destacarse que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden presentar un riesgo mayor de anafilaxia con la reexposición al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX deben, según el criterio del médico responsable, realizarse bajo observación médica, en un lugar donde se puedan facilitar los cuidados médicos adecuados para las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al posible riesgo de complicaciones trombóticas, se debe vigilar clínicamente la aparición de signos tempranos de coagulopatía trombótica y de consumo mediante las pruebas biológicas adecuadas cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes tras una intervención quirúrgica, a bebés recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular

diseminada (CID). En cada una de estas situaciones, se deberá sopesar el beneficio del tratamiento con BETAFACT frente al riesgo de estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovasculares existentes, la terapia de sustitución con factor IX puede aumentar el riesgo cardiovascular. Ver sección 4.8.

Agentes transmisibles

Las medidas convencionales para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de la sangre o del plasma humanos incluyen la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la eliminación/inactivación de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no encapsulados como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección del feto) y para sujetos que padecen inmunodeficiencia o eritropoiesis aumentada (por ej.: anemia hemolítica). Se recomienda que los pacientes que reciben productos de factor IX derivados de plasma humano de forma regular o repetida sean vacunados adecuadamente (hepatitis A y B).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de **BETAFACT**, se registren el nombre y el número de lote del producto para establecer un registro de los lotes utilizados.

Excipientes con efecto conocido

BETAFACT contiene sodio. Este medicamento contiene cerca de 2,6 mg de sodio por ml de sustancia (13 mg o 0,56 mmol por 1 vial de BETAFACT 250 UI/5 mL – 26 mg o 1,13 mmol por 1 vial de BETAFACT 500 UI/10 mL – 52 mg o 2,26 mmol por 1 vial de BETAFACT 1000 UI/20 mL), lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas controladas de sodio.

Este medicamento contiene heparina y puede causar reacciones alérgicas y trombocitopenia inmune de tipo II (TIH) grave y trastornos de la coagulación.

Población pediátrica

Los resultados clínicos obtenidos en pacientes no tratados previamente y en niños menores de 6 años son limitados pero consistentes con los de pacientes de mayor edad. Las advertencias y precauciones mencionadas se aplican por igual a adultos y niños.

4.5. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han descrito interacciones de productos de factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con factor IX. Debido a la rara ocurrencia de hemofilia B en mujeres, no se tiene experiencia sobre el uso de factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por consiguiente, únicamente debe administrarse factor IX a mujeres embarazadas o en período de lactancia si está estrictamente indicado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

BETAFACT no afecta la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Se han observado raramente reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefaleas, habones, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, taquicardia, opresión de pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) y en algunos casos pueden progresar hacia una anafilaxia grave (incluyendo un choque). En algunos casos, han progresado a anafilaxia grave y se han producido en un marco de tiempo estrechamente relacionado con el desarrollo de inhibidores del factor IX (ver también sección 4.4).

Se ha notificado síndrome nefrótico tras intentar inducir la tolerancia inmune 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) al factor IX. Si se producen estos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con una unidad especializada en hemofilia.

Existe un posible riesgo de episodios tromboembólicos tras la administración de productos de factor IX, siendo el riesgo mayor con los preparados de baja pureza. El uso de preparados de factor IX de baja pureza se ha vinculado a casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso de productos de factor IX de coagulación humano de alta pureza, como BETAFAC, rara vez se asocia a dichos efectos.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos realizados con BETAFAC 50 UI/mL y BETAFAC 100 UI/mL, se describieron 17 reacciones adversas 8/109 pacientes (7,3%) que recibieron un total de 8054 días de tratamiento.

En la lista a continuación se indican las reacciones más significativas de conformidad con la clasificación MedDRA (Clasificación por grupos y sistemas y Nivel de términos preferentes). Los “trastornos del sistema inmunitario” y los “trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración” más preocupantes se han observado raramente.

Las frecuencias se han evaluado por día de exposición de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por grupos y sistemas según MedDRA | Reacciones adversas | Frecuencia estimada por día de exposición |
|--|--|---|
| <i>Trastornos del sistema inmunitario</i> | Edema alérgico | Raro |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | Dolor de cabeza | Raro |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Náuseas | Raro |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | Prurito | Raro |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | Malestar Dolor en el pecho Reacción en el lugar de la inyección Reacción relacionada con la inyección | Raro Raro Raro Raro |

Pacientes no tratados previamente (PUP)

En un estudio clínico, 11 pacientes sin tratamiento previo recibieron BETAFAC. La exposición total a BETAFAC fue de 662 días de exposición. No se describieron inhibidores.

En los ensayos clínicos, ninguno de los 14 pacientes (incluyendo los 6 pacientes sin tratamiento previo) con hemofilia B (FIX < 1%) y tratados exclusivamente con BETAFAC desarrolló inhibidores del factor IX. El número mediano de días de exposición en la última visita fue de 63 días (rango: 5-205) con un seguimiento mínimo de 8 meses.

En el periodo posterior a la comercialización, se han descrito dos casos de anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores) en un paciente que no había recibido tratamiento previo y en un paciente con tratamiento previo.

Población pediátrica

Entre los 109 pacientes incluidos en los análisis de seguridad, 44 eran menores de 12 años, incluyendo 24 con menos de 6 años en la primera inyección.

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños no resultaron diferentes de las observadas en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. SOBREDOSIS

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor IX de coagulación sanguíneo, código ATC: B02BD04
Mecanismo de acción

El factor IX es una glucoproteína de cadena sencilla con una masa molecular aproximada de 68 000 Dalton. Es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K y se sintetiza en el hígado. El factor IX se activa por el factor XIa en la vía de coagulación intrínseca y por el complejo de 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. A continuación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo.

Efectos farmacodinámicos

La hemofilia B es un trastorno de la coagulación de la sangre hereditario, ligado al sexo, que se debe a niveles bajos de factor IX y produce como consecuencia una hemorragia intensa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien espontáneamente o como resultado de un traumatismo por accidente o quirúrgico. Con la terapia de sustitución, el nivel plasmático de factor IX aumenta, lo que permite una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de la propensión a hemorragias.

Población pediátrica

En un estudio clínico, 13 niños menores de 6 años (de ellos, 10 eran pacientes sin tratamiento previo) recibieron BETAFAC. La dosis mediana por día de exposición para el tratamiento de episodios de sangrado menores o profilaxis osciló entre 37 y 39 UI/kg de peso corporal.

En un estudio posterior a la comercialización, 11 niños con edades comprendidas entre 6 y 12 años recibieron BETAFAC a una dosis similar a la administrada a 4 adolescentes con edades comprendidas entre 12 y 18 años y a 27 adultos con edades comprendidas entre 18 y 65 años.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético con BETAFAC[®] en 11 pacientes con hemofilia B mayores de 12 años. Cada paciente recibió una dosis en bolo intravenoso de BETAFAC[®] que contenía 60 UI de FIX:C/kg de peso corporal. El análisis de las muestras de sangre se realizó en un laboratorio central mediante el ensayo de coagulación en una etapa. A continuación se resumen los parámetros farmacocinéticos:

- El pico plasmático del factor IX normalmente se produce entre 15 y 30 minutos después de la inyección.
- La recuperación incremental media es de $1,08 \pm 0,21$ UI/dL por UI/kg de peso corporal.
- El área bajo la curva $0 \rightarrow \infty$ es equivalente a 1888 ± 387 UI.h/dL.
- El tiempo de residencia medio es de $44,2 \pm 4,9$ h.
- La vida media terminal es de 33 ± 4 horas.
- El aclaramiento es de $3,3 \pm 0,5$ mL/h/kg.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético en pacientes pediátricos está poco documentado. La recuperación incremental determinada en 8 niños con edades comprendidas entre 6 y 11 años es similar a la de los adolescentes y adultos. La recuperación incremental media determinada en 8 niños menores de 6 años tiende a ser inferior a la de los otros grupos de edad ($0,72 \pm 0,17$ UI/dL por UI/kg de peso corporal). Debido a la experiencia limitada, se recomienda un seguimiento estrecho de los niveles de factor IX para definir la dosis y la frecuencia en administraciones repetidas.

5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

El factor IX contenido en este preparado es un componente normal del plasma humano y se comporta del mismo modo que el factor IX endógeno.

No se han realizado estudios de reproducción en animales.

Los datos disponibles de los estudios no clínicos (test de Ames) no sugieren efectos mutagénicos del factor IX de coagulación humano. Un estudio de tolerabilidad local en conejos demostró que el factor IX de coagulación humano se toleró bien utilizando una administración intravenosa e incluso se toleró en el caso de una administración perivenosa o intraarterial accidental.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo:

cloruro de sodio
heparina sódica
clorhidrato de lisina
arginina
citrato sódico.

Disolvente:

agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

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

Únicamente deben utilizarse equipos de inyección/perfusión de polipropileno, ya que puede producirse un fallo en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del factor IX de coagulación humano en las superficies internas de algunos equipos de inyección/perfusión.

6.3. PERIODO DE VALIDEZ

30 meses.

Solución reconstituida: este medicamento debe usarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso durante 3 horas a 25°C.

Antes de la apertura, se puede sacar el producto de la nevera, sin volverlo a meter, durante un periodo máximo de 6 meses a una temperatura que no exceda 25°C.

La fecha en la que se sacó el medicamento de la nevera y la nueva fecha de caducidad deben registrarse en el embalaje exterior. Esta nueva fecha de caducidad nunca deberá ser superior a la fecha inicialmente mencionada en la caja exterior. Si no se ha utilizado el medicamento antes de la nueva fecha de caducidad, este deberá eliminarse.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (+2°C a +8°C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo en un vial (cristal de tipo I) + 5 ml de disolvente en un vial (cristal de tipo II) con un sistema de transferencia y una aguja con filtro – tamaño de envase de 1.

Polvo en un vial (cristal de tipo I) + 10 ml de disolvente en un vial (cristal de tipo II) con un sistema de transferencia y una aguja con filtro – tamaño de envase de 1.

Polvo en un vial (cristal de tipo I) + 20 ml de disolvente en un vial (cristal de tipo II) con un sistema de transferencia y una aguja con filtro – tamaño de envase de 1.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución:

Deben seguirse las directrices actualmente vigentes para procedimientos asépticos.

- En caso necesario, dejar que los dos viales (polvo y disolvente) alcancen temperatura ambiente.
- Retirar la tapa protectora del vial de disolvente (agua para inyectables) y del vial de polvo.
- Desinfectar la superficie de cada tapón.
- Retirar la vaina protectora translúcida del sistema de transferencia e introducir totalmente la aguja expuesta por el centro del tapón del vial de disolvente girando simultáneamente la aguja.
- Retirar la segunda vaina protectora del otro extremo del sistema de transferencia.
- Con los dos viales en posición horizontal (el pincho de ventilación mirando hacia arriba), introducir rápidamente el extremo expuesto de la aguja en el centro del tapón del vial de polvo.
- Asegurarse de que la aguja permanezca siempre inmersa en el disolvente para evitar que el vacío salga prematuramente.
- Poner inmediatamente el sistema hacia arriba en posición vertical, con el vial de disolvente directamente encima del vial de polvo, para que el disolvente pueda transferirse al polvo.
- Dirigir el chorro de disolvente sobre toda la superficie del polvo durante la transferencia. Verificar que se ha transferido todo el disolvente.
- El vacío se libera automáticamente al final del procedimiento de transferencia (aire estéril).
- Retirar el vial vacío (disolvente) con el sistema de transferencia.

- Mezclar suavemente durante unos minutos con un movimiento rotatorio para evitar la formación de espuma hasta que se disuelva completamente el polvo.
- El polvo por lo general se disuelve instantáneamente y deberá disolverse completamente en menos de 5 minutos.
- Extraer el producto en una jeringa estéril utilizando la aguja con filtro suministrada.
- Retirar la aguja de la jeringa.

El producto reconstituido debe examinarse visualmente antes de la administración para asegurarse de que no contiene partículas sólidas ni presenta decoloración. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Las soluciones turbias o con depósitos no deben utilizarse.

Administración:

Una vez reconstituida, la solución se debe administrar inmediatamente por vía intravenosa como una dosis individual. Conectar la jeringa a una aguja intravenosa o epicraneal; sacar el aire de la jeringa, desinfectar la piel e inyectar en una vena.

Inyectar lentamente por vía intravenosa como una dosis individual inmediatamente después de la reconstitución, a una velocidad máxima de 4 mL/minuto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LFB-BIOMEDICAMENTS

3, avenue des Tropiques

ZA de Courtaboeuf

91940 Les Ulis

FRANCIA

Teléfono: + 33 1 69 82 70 10

Fax: +33 1 69 38 19 03

e-mail: infomed@lfb.fr

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75941

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Diciembre de 1994

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2017

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [http: www.aemps.gob.es/](http://www.aemps.gob.es/)