

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cofact 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

Cofact 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cofact (concentrado de 4 factores de la coagulación) se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene el complejo de protrombina humana. El producto contiene nominalmente las siguientes UI de los factores de la coagulación humanos:

	Cofact 250 UI (factor IX)	Cofact 500 UI (factor IX)	Después de la reconstitución* (UI/ml)
Principios activos			
Factor II de la coagulación	140 – 350	280 – 700	14 – 35
Factor VII de la coagulación	70 – 200	140 – 400	7 – 20
Factor IX de la coagulación	250	500	25
Factor X de la coagulación	140 – 350	280 – 700	14 – 35
Otros principios 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 Cofact 250 UI) o con 20 ml (para Cofact 500 UI) de agua para preparaciones inyectables.*

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

La actividad de todos los factores de coagulación, así como de las proteínas C y S (antígenos) se ha determinado conforme a los estándares actuales de la OMS o de la Farmacopea Europea.

Excipiente(s) con efecto conocido

Tras la reconstitución, este medicamento contiene 125 – 195 mmol de sodio/l, hasta 44,8 mg de sodio por 10 ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color azulado. El disolvente es una solución transparente, incolora y sin partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de los sangrados en la deficiencia adquirida de los factores de la 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 es necesaria una rápida corrección de esta deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de los sangrados en la deficiencia congénita de alguno de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de productos purificados de factor de la coagulación específico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

A continuación se proporcionan solo unas pautas generales de dosificación. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad del sangrado y del cuadro clínico del paciente.

La posología y frecuencia de la administración deben calcularse de forma individual para cada paciente. Los intervalos de dosificación se deben adaptar a las diferentes semividas circulantes de los distintos factores de la coagulación en el complejo de protrombina (ver sección 5.2). Los requerimientos posológicos individuales solo pueden calcularse basándose en la determinación periódica de los niveles plasmáticos individuales de los factores de la coagulación en cuestión, o del análisis global de los niveles del complejo de protrombina (tiempo de protrombina, INR) y en la monitorización continua de la situación clínica del paciente.

En el caso de intervenciones de cirugía mayor es imprescindible una monitorización precisa del tratamiento de sustitución, por medio de análisis de coagulación (valoraciones del factor de la coagulación específico y/o análisis globales de los niveles de complejo de protrombina).

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

La dosis dependerá del INR antes del tratamiento, del INR deseado y del peso corporal. En las siguientes tablas se proporcionan dosis aproximadas que se requieren para la corrección del INR a diferentes niveles iniciales de INR.

Las tablas de dosis solo representan las pautas generales de dosificación, lo que no puede sustituir la evaluación individual de la dosis para cada paciente y el estricto control del INR y otros parámetros de coagulación durante el tratamiento.

Dosis recomendadas de Cofact en ml para alcanzar un INR deseado $\leq 2,1$

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	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 Cofact en ml para alcanzar un INR deseado $\leq 1,5$

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 función de la concentración de factor IX en Cofact, debido a su semivida relativamente corta y bajo rendimiento tras la perfusión comparado con los otros factores de la coagulación en el concentrado de complejo de protrombina (CCP). Se presupone que una concentración plasmática media de factor IX $\geq 30\%$ es suficiente para alcanzar un INR de $\leq 2,1$ y $\geq 60\%$ para alcanzar un INR de $\leq 1,5$. Las cantidades calculadas se redondean en múltiplos de 10 ml y se estableció un límite superior de 60 o 100 ml en total (ver las tablas más arriba). Los valores de INR deseados están recomendados por la Federación de Servicios Holandeses de Trombosis y son del mismo orden que las recomendaciones Inglesas y Alemanas.

La corrección del trastorno de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K persiste durante unas 6-8 horas. Sin embargo, los efectos de la vitamina K, si se administra al mismo tiempo, normalmente se consiguen en un plazo de 4-6 horas. Por lo tanto, normalmente no es necesario repetir el tratamiento con complejo de protrombina humana cuando se ha administrado vitamina K.

Debido a que estas recomendaciones son empíricas y que la recuperación y la duración del efecto pueden variar, es obligatoria la monitorización del INR durante el tratamiento.

Sangrado y profilaxis perioperatoria de la deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone del producto de factor de la coagulación específico:

El cálculo de la dosis requerida para el tratamiento se basa en el dato empírico de que aproximadamente 1 UI de factor VII o de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VII o IX, respectivamente, en 0,01 UI/ml; y 1 UI de factor II o X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor II o X en 0,02 y 0,017 UI/ml, respectivamente.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de la coagulación específico se expresa, o bien como un porcentaje (relativo al plasma normal) o en Unidades Internacionales (relativas al estándar internacional para el factor de la coagulación específico).

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

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el dato empírico de que 1 Unidad Internacional (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 determina empleando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{incremento deseado del factor X (UI/ml)} \times 60$$

Donde 60 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

Se recomienda administrar el producto reconstituido a una velocidad 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

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Se debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (p. ej., la inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), solo debe utilizarse Cofact cuando sea necesaria una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los casos de hemorragias graves o cirugía de urgencia. En otros casos, por lo general es suficiente con reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o administrar vitamina K.

Los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K pueden presentar un estado subyacente de hipercoagulabilidad y la perfusión de complejo de protrombina humana puede exacerbar esta situación.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K se deben utilizar productos del factor de la coagulación específico, siempre que estén disponibles.

Si se producen reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la inyección/perfusión. En caso de shock debe instaurarse el tratamiento médico estándar.

Las medidas estándar para la prevención de infecciones debido al uso de medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos incluyen la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infección en cada donación y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas eficaces en el proceso de fabricación para inactivación/eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus y otros patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el virus de la hepatitis A (VHA). Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado contra otros virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en sujetos con inmunodeficiencia o con aumento de eritropoyesis (p. ej.: anemia hemolítica).

Deberá considerarse la conveniencia de la vacunación (hepatitis A y B) en los pacientes que reciban de forma periódica/repetida productos que contienen complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, particularmente con dosis repetidas. El riesgo puede ser más alto en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII, puesto que los demás factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con semividas más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente superiores a los normales.

Los pacientes a los que se administra complejo de protrombina humana deben ser sometidos a una estrecha observación para detectar la presencia de signos o síntomas de coagulación intravascular o trombosis. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se recomienda una estrecha vigilancia cuando se administre complejo de protrombina humana a pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria, a

pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el pre- o posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento debe sopesarse frente al riesgo de dichas complicaciones.

No se dispone de datos relativos al uso de Cofact en el caso de hemorragia perinatal debida a la deficiencia de vitamina K en neonatos.

Excipientes

Cofact contiene hasta 448 mg de sodio por 100 ml, equivalente a hasta un 22 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

No existen datos suficientes para recomendar la administración de Cofact en niños y adolescentes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los productos que contienen complejo de protrombina humano neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Los estudios en animales no son adecuados para evaluar la seguridad respecto al embarazo, desarrollo del embrión y del feto, parto o desarrollo posnatal. Por lo tanto, el complejo de protrombina humana solo debe usarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado. Ver en la sección 4.4 la 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 de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas de Cofact.

Las reacciones adversas presentadas se informaron durante los ensayos clínicos y durante el uso posterior a la comercialización de Cofact. En la siguiente tabla se presentan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferente). La frecuencia de las reacciones adversas se define de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Frecuencia de las reacciones adversas (RAM).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, mareo	Frecuencia desconocida
Trastornos cardiacos	Infarto agudo de miocardio	Frecuencia desconocida

Trastornos vasculares	Acontecimientos tromboembólicos (embolia, trombosis venosa profunda); ver sección 4.4	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar, fallo respiratorio	Frecuencia desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Frecuencia desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis, prurito, urticaria	Frecuencia desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enrojecimiento en la localización de una perfusión, irritación en la localización de una perfusión, hinchazón en la localización de una perfusión Malestar general	Frecuencia desconocida
Pruebas complementarias	Función hepática anormal	Frecuencia desconocida

El tratamiento de sustitución puede dar lugar a la formación de anticuerpos circulantes que inhiben uno o más de los factores del complejo de protrombina humana. Si se produce dicha inhibición, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente p. ej., sangrado en curso.

Para la seguridad relativa a la transmisión de agentes infecciosos, ver la sección 4.4.

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

El uso de dosis elevadas de productos que contienen complejo de protrombina humana se ha asociado a casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. Por tanto, en caso de sobredosis aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que se sintetizan en el hígado con ayuda de la vitamina K, reciben comúnmente la denominación de complejo de protrombina. Además de los factores de la coagulación, Cofact contiene la proteína C y la proteína S que son inhibidores de coagulación dependientes de la vitamina K.

El factor VII es el zimógeno del factor serina proteasa activo VIIa por medio del cual se inicia la vía extrínseca de coagulación sanguínea. El complejo factor tisular-factor VIIa activa los factores de la coagulación X y IX, dando lugar a la formación de los factores IXa y Xa. Con la posterior activación de la cascada de la coagulación se activa la protrombina (factor II) y se transforma en trombina. Por la acción de la trombina, el fibrinógeno se convierte en fibrina, que da lugar a la formación del coágulo. La generación normal de trombina también es de vital importancia para la función plaquetaria, como parte de la hemostasia primaria.

La deficiencia grave aislada de factor VII da lugar a una reducción de la formación de trombina y a una tendencia a la hemorragia debido al deterioro en la formación de fibrina y a alteraciones de la hemostasia primaria. La deficiencia aislada de factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). La deficiencia aislada de factor II o de factor X es muy rara, pero en la forma grave causa una tendencia a la hemorragia similar a la observada en la hemofilia clásica.

Los demás ingredientes, los inhibidores de coagulación proteína C y proteína S, también se sintetizan en el hígado. La actividad biológica de la proteína C es reforzada por el cofactor proteína S.

La proteína C activada inhibe la coagulación mediante la inactivación de los factores de la 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 a un aumento del riesgo de trombosis.

La deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K se produce durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Si la deficiencia llega a ser grave, se produce una tendencia a la hemorragia grave caracterizada más por hemorragias retroperitoneales o cerebrales que por hemorragia muscular y articular. La insuficiencia hepática grave también da lugar a niveles notablemente reducidos de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y a una tendencia clínica a la hemorragia que, sin embargo, suele ser compleja debido a una coagulación intravascular de bajo grado simultánea en curso, a los bajos niveles de plaquetas, a la deficiencia de los inhibidores de la coagulación y a la fibrinólisis alterada.

La administración del complejo de protrombina humana genera un aumento de los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y puede corregir temporalmente el defecto de la coagulación de los pacientes con deficiencia de uno o varios de esos factores.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La siguiente información de la semivida sobre los cuatro factores de la coagulación que están presentes en Cofact se describe en la literatura médica:

Factor de la coagulación	Semivida
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 de laboratorio con Cofact aparte de un estudio en ratas sobre un posible efecto hipotensor (que se demostró que no estaba presente).

Se han realizado estudios toxicológicos en animales de laboratorio con TNBP y Tween 80. Cofact no contiene más de 0,4 µg de TNBP por UI de factor IX ni más de 4 µg de Tween 80 por UI de factor IX. Cuando Cofact se utiliza a la dosis recomendada, las cantidades de TNBP y Tween 80 que recibe un paciente se mantienen perfectamente por debajo de los niveles que se ha demostrado que son dañinos en experimentos con animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo: citrato de sodio, cloruro de sodio, antitrombina $\leq 0,6$ UI/ml.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Cofact es compatible con material de polipropileno. El tratamiento puede fracasar debido a la adsorción del factor de la coagulación en la superficie interna de otros equipos de inyección/perfusión.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Tras la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad físicoquímica en uso durante 3 horas a 15 °C -25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C). No congelar. Conservar el vial en la caja de cartón externa para protegerlo de la luz.

Dentro del periodo de validez, el medicamento puede conservarse a o por debajo de 25 °C durante un periodo no superior a 6 meses antes del uso. Deberá desecharse si no se utiliza durante este período. Una vez que el medicamento ha sido retirado de la nevera, no deberá volverse a introducir en la nevera. La fecha en la que el medicamento ha alcanzado la temperatura ambiente deberá anotarse en el envase. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

250 UI de polvo en un vial (vidrio tipo I) con tapón (bromobutilo) + 10 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con tapón (bromobutilo) + una aguja de transferencia – tamaño del envase de uno.

500 UI de polvo en un vial (vidrio tipo II) con tapón (bromobutilo) + 20 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con tapón (compuesto de bromobutilo con recubrimiento de polímero fluorado) + una aguja de transferencia – tamaño del envase de uno.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Disolución

La fracción de proteína seca debe disolverse en el volumen prescrito de agua para preparaciones inyectables. Si se conservan a 2° C - 8 °C es necesario dejar que los viales de Cofact y el agua para inyectables alcancen la temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) antes de disolver la preparación.

Procedimiento utilizando una aguja de transferencia

1. Retire el capuchón protector de plástico del vial que contiene el agua para inyectables y del vial que contiene el producto.
2. Desinfecte los tapones de goma de ambos viales con una gasa impregnada en alcohol (70 %).
3. Retire el capuchón protector de uno de los extremos de la aguja de transferencia e inserte la aguja en el vial que contiene el agua para preparaciones inyectables (A).

4. A continuación, retire el capuchón protector del otro extremo de la aguja de transferencia, gire boca abajo el vial que contiene la aguja de transferencia e introduzca inmediatamente la aguja que aún está libre en el vial que contiene el producto (B).

La presión negativa en el vial que contiene el producto hará que el agua para preparaciones inyectables sea aspirada en el vial. Recomendación: mientras el agua para preparaciones inyectables esté fluyendo, el vial que contiene el producto debe mantenerse inclinado y dejar que el agua fluya a lo largo de la pared del vial. Esto ayuda a que el producto se disuelva más rápidamente. Tan pronto como toda el agua haya fluido, el vial vacío y la aguja de transferencia deben retirarse en un único gesto.



Para acelerar el proceso de disolución, el vial se puede girar suavemente y, si es necesario, calentarse a 30 °C. El vial nunca debe agitarse ni se debe permitir que la temperatura exceda los 37 °C. Si el vial se calienta en baño maría, debe tenerse cuidado de que el agua no entre en contacto con el capuchón protector y/o el tapón de goma.

Como regla, la sustancia seca debe disolverse completamente en un plazo de 10 minutos para formar una solución de color azul; el color azul se produce debido a la presencia de la proteína plasmática ceruloplasmina.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No use soluciones que estén turbias o que tengan depósitos. El producto reconstituido debe inspeccionarse visualmente para comprobar que no contiene partículas ni presenta decoloración antes de la administración.

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

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.

Plesmanlaan 125

NL-1066 CX Ámsterdam

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2024