

- El análisis de material genómico de VHC en las mezclas de plasma.
 - Los procedimientos de inactivación/eliminación incluidos en el proceso de producción que han sido validados utilizando virus modelos. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, VHC y VHB.
- Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el VHA y/o el parvovirus B19.

En los pacientes tratados con derivados plasmáticos, como el concentrado de factor IX, se recomienda la vacunación adecuada frente a hepatitis (hepatitis A y hepatitis B). La infección por parvovirus B19 puede ser grave para individuos inmunocomprometidos, para mujeres gestantes seronegativas (infección fetal) o para individuos con una producción aumentada de eritrocitos (p. ej.: casos de anemia hemolítica).

En beneficio de los pacientes se recomienda que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre **MONONINE 500** se deje constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado.

Embarazo y lactancia

- Dado que la hemofilia B se da raramente en la mujer, no se dispone de experiencia sobre el uso de **MONONINE 500** durante el embarazo y la lactancia.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de usar un medicamento
- Informe a su médico si Usted está embarazada o en período de lactancia
- Su médico decidirá si **MONONINE 500** puede ser usado durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Advertencia sobre excipientes

- Informe a su médico si Usted sigue una dieta baja en sodio, **MONONINE 500** contiene cloruro sódico e hidróxido sódico y la cantidad de sodio en la dosis diaria máxima puede exceder de 200 mg.

Uso de otros medicamentos:

- Actualmente no se conocen interacciones con otros medicamentos.
- Hay pocos datos disponibles en lo que se refiere a la utilización del ácido ε-aminocaproico después de una perfusión inicial de **MONONINE 500** para la prevención o tratamiento de hemorragias en la cavidad bucal, que se presenten como consecuencia de un traumatismo o de intervenciones dentales, tales como extracciones.
- **MONONINE 500** no debe mezclarse con otros medicamentos antes de la administración dado que puede afectar de forma adversa a la eficacia y seguridad del medicamento.
- Informe a su médico o farmacéutico si esta tomando o usando, o ha tomado o usado recientemente cualquier otro medicamento – incluso los adquiridos sin receta médica.

3. CÓMO USAR MONONINE 500

Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas. Recuerde usar su medicamento.

Instrucciones para la correcta administración del preparado

Reconstituir la preparación tal como se describe en el Apartado 6 "INSTRUCCIONES PARA EL PERSONAL SANITARIO".

La preparación debe llevarse a temperatura ambiente o corporal antes de la administración.

MONONINE 500 debe ser administrado por vía intravenosa lenta, para observar al paciente por si se presenta una reacción inmediata. Si se produce una reacción de la que se piense que pueda estar relacionada con la administración de **MONONINE 500** debe disminuirse la velocidad de perfusión o bien interrumpirse la perfusión, según requiera la condición clínica del paciente (ver también sección 2 "Advertencias")

Inyección intravenosa en bolo

inyectar lentamente por vía intravenosa a una velocidad confortable para el paciente (máx. 2 mL/minuto).

Perfusión continua

Cuando se administra **MONONINE 500** como perfusión continua, la velocidad de administración recomendada es de 4 UI/kg p.c./h para, mantener un estado de equilibrio de los niveles de factor IX de aproximadamente un 80 %. Esto depende del perfil farmacocinético del paciente y del nivel de factor IX que se desee alcanzar. En pacientes, en los que se conoce el aclaramiento de factor IX, la velocidad de administración se puede calcular individualmente.

Velocidad de administración (UI/kg p.c./h) = aclaramiento (mL/h/kg p.c.) x incremento deseado de factor IX (UI/mL).

En niños y adolescentes, la perfusión continua de **MONONINE 500** sólo debe considerarse, si los datos farmacocinéticos prequirúrgicos (p. ej. incremento de la recuperación y aclaramiento) se obtuvieron a partir de la dosis calculada.

Posología

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización e importancia de la hemorragia y del cuadro clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor IX. La actividad plasmática de factor IX se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

La actividad de una Unidad Internacional (UI) de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX contenido en un mL de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en la observación empírica de que 1 UI de factor IX por kg p.c., incrementa la actividad plasmática de factor IX aproximadamente en un 1 % sobre la actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX [% o UI/dL] x 1.0*

*Recíproco de la recuperación observada.

La posología, el método así como la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso. Los preparados de factor IX raramente requieren que se administren más de una vez al día cuando se administran en bolo.

En los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor IX no deberá ser inferior al nivel plasmático de actividad que se indica (en % del valor normal o UI/dL), durante el período correspondiente. La siguiente tabla puede emplearse como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

TABLA 1: INYECCIÓN INTRAVENOSA EN BOLO		
Tipo de hemorragia/ tipo de cirugía	Nivel de factor IX requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de dosificación (horas)/ duración de la terapia (días)
HEMORRAGIAS		
Hemartrosis precoz y sangrado muscular u oral	20 – 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa y hemorragia muscular o hematoma	30 – 60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante 3 – 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
Hemorragias con riesgo vital	60 – 100	Repetir la perfusión cada 8 – 24 horas hasta que el riesgo desaparezca
CIRURGÍA		
<i>Menor</i> Incluyendo extracciones dentales	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8 – 24 horas, hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener un nivel de actividad de factor IX de 30 a 60 % (UI/dL)

TABLA 2: PERFUSIÓN CONTINUA EN CIRURGÍA	
Niveles de factor IX necesarios para alcanzar la homeostasia	40 – 100 % (o UI/dL)
Dosis de carga inicial para conseguir el nivel deseado	Dosis única en bolo de 90 UI por kg p.c. (Rango 75 – 100 UI kg p.c.), o guía de dosificación según farmacocinética
Frecuencia de dosificación	Perfusión intravenosa continua, dependiendo del aclaramiento de los niveles de factor IX medidos
Duración del tratamiento	Durante 5 días. La continuación del tratamiento puede ser necesaria, dependiendo del tipo de cirugía

Durante el tratamiento, se aconseja realizar un seguimiento apropiado de los niveles plasmáticos de factor IX a fin de determinar la dosis y la frecuencia de las perfusiones. En el caso concreto de la cirugía mayor, es imprescindible un control exacto de la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática de factor IX). La respuesta individual de los pacientes al tratamiento con factor IX puede variar, tanto en los niveles de recuperación in vivo, como en la vida media.

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son 20 a 40 UI de factor IX por kg de peso corporal cada 3 ó 4 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas o acortar los intervalos entre administraciones. En los pacientes deberá controlarse, el desarrollo de inhibidores del factor IX. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor IX esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deberá realizarse una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor IX.



Si olvidó usar MONONINE 500:

- Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico y siga sus instrucciones.
- No administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

En casos raros, Usted puede notar algunos de estos efectos adversos después de la administración de **MONONINE 500**:

- Prurito, reacciones locales en el lugar de la inyección (p. ej.: Sensación de quemazón y enrojecimiento transitorio).
- Reacciones alérgicas (p. ej.: Opresión torácica/sensación de malestar general, mareos, náusea, y ligera bajada de tensión que puede hacer que Usted se maree estando de pie).

Se han descrito casos de síndrome nefrótico (Enfermedad que afecta al riñón y que se caracteriza por la eliminación de proteínas a través de la orina) seguido al intento de inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores contra el factor IX e historia de reacciones alérgicas.

Tampoco puede excluirse completamente la posibilidad de un shock anafiláctico. Si Usted nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección/perfusión:

- Opresión torácica/sensación de malestar general
- Mareo
- Hipotensión leve (ligera disminución de presión arterial con sensación de mareo estando de pie) puede ser un signo precoz de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección/perfusión debe interrumpirse y consultar a su médico inmediatamente.

Sin embargo, no puede excluirse totalmente la posibilidad de reacciones alérgicas a los componentes del preparado. La formación de anticuerpos neutralizantes del factor IX (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia B. El desarrollo de inhibidores deberá ser cuidadosamente monitorizado mediante pruebas de laboratorio y exámenes clínicos apropiados para determinar la formación de dichos inhibidores. Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas con **MONONINE 500** particularmente si Usted tiene riesgo de trombosis y/o recibe terapia a altas dosis.

Si aprecia efectos secundarios no mencionados en este prospecto, comuníquese por favor a su médico o farmacéutico.

- Para información sobre "Seguridad vírica", véase Sección 2 "Advertencias"

Si se observa cualquier otra reacción no descrita en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE MONONINE 500

Mantenga **MONONINE 500** fuera del alcance y la vista de los niños.

MONONINE 500 debe conservarse entre +2° y +8 °C. No congelar. Mantener el vial en su estuche.

El producto puede ser sacado del refrigerador y almacenado a temperatura ambiente (hasta +25 °C) durante un período único de un mes como máximo. El inicio del almacenamiento a temperatura ambiente debe ser anotado en

la caja. Al finalizar este período el producto no debe volver a guardarse en el refrigerador.

Después de la reconstitución, la estabilidad físico-química se ha demostrado para un período de 24 horas a temperatura ambiente (hasta un máximo de +25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, **MONONINE 500** no contiene conservantes, por lo que el producto reconstituido debe usarse inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, el producto puede guardarse a temperatura ambiente durante un período de 24 horas como máximo, siempre que la reconstitución se realizara bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Después de diluir (hasta 1:10) la estabilidad de la solución reconstituida de **MONONINE 500** ha sido demostrada para un período de 24 horas.

Caducidad

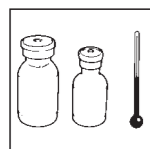
No utilice **MONONINE 500** después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

6. INSTRUCCIONES PARA EL PERSONAL SANITARIO

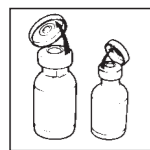
Forma de uso

Instrucciones generales

- No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la caja y el envase.
- Normalmente la solución es clara o ligeramente opalescente. El producto reconstituido debe ser revisado ópticamente para detectar partículas extrañas o decoloraciones después de la filtración/extracción, antes de la administración (véase "Reconstitución"). No utilizar soluciones turbias o que contengan depósitos (sedimentos o partículas).
- La reconstitución y extracción de la solución para su administración se debe realizar bajo condiciones asépticas.
- Después de la administración, el producto no utilizado y los materiales desechados deberán eliminarse adecuadamente según los requerimientos locales.

Reconstitución

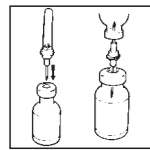
– Atemperar los viales de disolvente y de **MONONINE 500** a temperatura ambiente o corporal (no superior a 37 °C), antes de abrirlos.



– Retirar la cubierta de los viales de liofilizado y disolvente de manera que quede al descubierto la porción central de los tapones de goma.

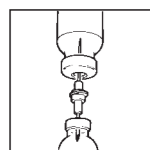


– Desinfectar la superficie de ambos tapones de goma con una solución antiséptica y dejarlos secar.



– Utilizando una técnica aséptica, insertar una punta del trasvasador de doble punta en el tapón de goma del vial de disolvente e insertar la otra punta del trasvasador en el tapón de goma del vial de **MONONINE 500**.

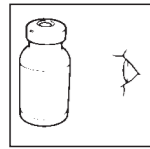
Dirigir el disolvente, que entrará por efecto del vacío, directamente sobre el polvo liofilizado. (Para asegurar el paso de todo el disolvente, ajustar la posición de la punta de la aguja al borde interior del tapón del vial de disolvente). Girar el vial para asegurar la humectación completa del polvo liofilizado, durante el proceso de trasvase.



– Retirar el vial de disolvente para romper el vacío y seguidamente extraer el trasvasador de doble punta del vial de **MONONINE 500**.



– Realizar movimientos rotatorios suaves hasta que el polvo se disuelva completamente y la solución quede lista para su administración. El concentrado normalmente se reconstituye en 1 minuto. Para asegurar la esterilidad, el preparado debe ser administrado inmediatamente después de la reconstitución. No refrigerar después de la reconstitución (ver también Apartado 3 "CÓMO USAR **MONONINE 500**, FORMA DE USO").



– La solución reconstituida debe filtrarse antes de su utilización tal como se describe más adelante. No usar soluciones turbias o que contengan depósitos (sedimentos o partículas).

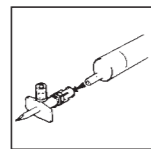
Extracción de la solución

Se recomienda la utilización de jeringas de plástico de un sólo uso para la inyección de **MONONINE 500**, ya que las soluciones de este tipo tienden a adherirse a la superficie esmerilada de la base de las jeringas de vidrio.

NOTA IMPORTANTE: Este concentrado se suministra con una aguja filtrante con válvula de **autoventeo** y una jeringa apropiada de plástico.

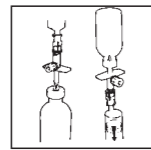
Administración intravenosa de MONONINE 500

– Utilizando una técnica aséptica, ajustar la aguja filtrante con válvula de venteo a la jeringa estéril de un sólo uso.



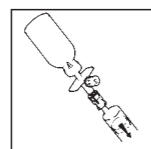
Precaución: La utilización de otras agujas filtrantes sin válvula de venteo o agujas sin el procedimiento correcto, puede provocar un bloqueo por aire en el vial e impedir el completo trasvase del preparado.

– Insertar la aguja filtrante de venteo en el tapón del vial de **MONONINE 500**, invertir el vial y colocar la aguja filtrante de forma que el orificio quede en el borde interior del tapón.

**Precaución: No inyectar aire en el vial de MONONINE 500.**

Gracias a las características de auto-venteo de la aguja filtrante, se evita la necesidad de inyectar aire para facilitar la extracción de la solución reconstituida. La inyección de aire

podría causar una pérdida parcial de producto a través de la aguja de venteo.

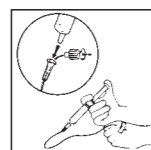


– Pasar la solución reconstituida a la jeringa.

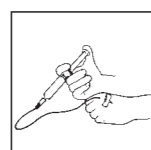
– Desechar la aguja filtrante.

Inyección intravenosa en bolo

Realizar la punción utilizando la aguja con aletas y tubo de micropaso que se adjunta. Unir la jeringa al extremo del dispositivo.



Precaución: La utilización de otras agujas con aletas sin tubo de micropaso, aunque sean compatibles con el concentrado, puede provocar una mayor retención de la solución en el equipo de perfusión.



– Administrar la solución lentamente por vía intravenosa.

Perfusión continua

MONONINE 500 debe reconstituirse con Agua para inyección, tal como se ha descrito antes. Después de la reconstitución, **MONONINE 500** puede administrarse sin diluir, como perfusión continua, mediante una bomba de perfusión.

La potencia de la solución reconstituida de **MONONINE 500** sin diluir es de aproximadamente 100 UI/mL.

Una solución diluida se obtiene de la siguiente forma:

– Usando una técnica aséptica, diluir la solución reconstituida, filtrar y transferir la cantidad apropiada de **MONONINE** al volumen deseado de solución salina fisiológica.

– En diluciones de una titulación de hasta 1:10 (concentración de 10 UI de factor IX/mL), la actividad de factor IX permanece estable durante 24 horas.

– En titulaciones superiores puede producirse una disminución de la actividad de factor IX, ésta debe controlarse para mantener los niveles hemostáticos deseados.

Ejemplo para diluir 1.000 UI de **MONONINE** reconstituido:

Potencia deseada de la dilución	10 UI/mL	20 UI/mL
Volumen de MONONINE reconstituido	10,0 mL	10,0 mL
Volumen necesario de solución salina fisiológica	90,0 mL	40,0 mL
Dilución conseguida	1:10	1:5

– Se recomienda el uso de bolsas IV y tubos de cloruro de polivinilo (PVC).

– Mezclar mediante agitación vigorosa y comprobar que la bolsa no tenga fugas.

– Se recomienda reemplazar las bolsas con **MONONINE** recién diluido cada 12 – 24 horas.

Este prospecto ha sido aprobado: Septiembre 2004

ZLB Behring, S.A.

ZLB Behring



MONONINE® 500

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Que es **MONONINE 500** y para qué se utiliza
2. Antes de usar **MONONINE 500**
3. Cómo usar **MONONINE 500**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **MONONINE 500**

MONONINE 500

Factor IX de la coagulación humano.

Vial con polvo

El principio activo es el factor IX de la coagulación humano. Los demás componentes son histidina, manitol y cloruro sódico y ácido clorhídrico o hidróxido sódico (en pequeñas cantidades para ajustar el pH).

Vial con disolvente

Agua para inyección

Titular y responsable de la fabricación:

ZLB Behring GmbH
D-35041 - Marburg. Alemania

1. QUÉ ES MONONINE 500 Y PARA QUE SE UTILIZA

MONONINE 500 se presenta como un vial con polvo liofilizado conteniendo 1000 UI de factor IX de la coagulación, más un vial con disolvente. Una vez reconstituido con la cantidad apropiada de disolvente (Agua para inyección), cada vial contiene, aproximadamente 1000 UI de factor IX de la coagulación humano.

Este medicamento pertenece al grupo de medicamentos llamados hemostáticos/antihemorrágicos.

MONONINE 500 está indicado en el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX).

2. ANTES DE USAR MONONINE 500**No use MONONINE 500:**

- Si usted tiene hipersensibilidad al principio activo y a cualquier excipiente del preparado.
 - Si usted tiene hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón.
 - En caso de alto riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada.
- Informe a su médico al respecto.

Tenga especial cuidado con MONONINE 500:

- Ya que existe la remota posibilidad de que Usted pueda experimentar una reacción anafiláctica (reacción alérgica repentina grave). Sí, Usted siente opresión torácica, sensación de mareo, vértigo o náusea, o bien se marea estando de pie, es posible que Usted esté sufriendo una reacción anafiláctica a **MONONINE 500**. Si ello ocurre, interrumpa inmediatamente la administración del producto y pida asistencia médica.
- Es posible que su médico desee realizar alguna prueba para asegurar que la dosis que Usted recibe de **MONONINE 500** es suficiente para alcanzar y mantener niveles adecuados de factor IX.
- Si su hemorragia no llega a controlarse con **MONONINE 500**, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que Usted haya desarrollado inhibidores del factor IX, por lo que su médico querrá realizar pruebas para confirmarlo. Los inhibidores del factor IX son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor IX que Usted está utilizando. Ello hace que el factor IX sea menos efectivo en el control del sangrado.
- Si aparecen reacciones de hipersensibilidad (alergia p. ej.: fiebre, urticaria generalizada, opresión del pecho, jadeos, hipotensión y anafilaxis), durante la administración de **MONONINE 500**, la inyección/perfusión debe interrumpirse. Su médico decidirá sobre el tratamiento adecuado (p. ej.: antihistamínicos, terapia de shock).
- Si Usted tiene alguna enfermedad con riesgo de trombosis (historial de enfermedades del corazón o infarto de miocardio agudo, enfermedad hepática, alteraciones tromboembólicas, trastornos de la coagulación), o en niños recién nacidos. Si a Usted le administran altas dosis de factor IX en casos de cirugía mayor.

Cuando se administran medicamentos obtenidos a partir de sangre o plasma humanos, no pueden excluirse con total seguridad la aparición de enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes patógenos, incluidos aquellos cuya naturaleza es desconocida.

El riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- La selección de donantes mediante un reconocimiento médico y el despistaje de AHBs y anticuerpos frente a VIH y VHC en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma.