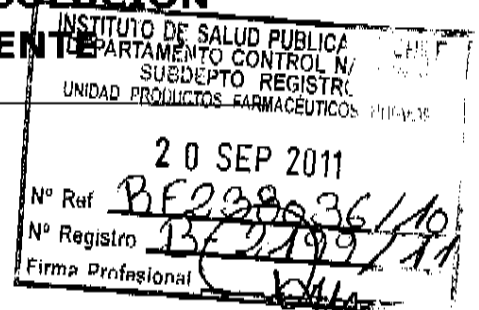


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GREENGENE 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO****GREENGENE 500UI**

FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

FACTOR VIII se presenta como polvo liofilizado y disolvente para solución para perfusión que contiene por vial, nominalmente, 500 UI de factor VIII de la coagulación humano.

El producto obtenido por tecnología DNA recombinante debe ser reconstituido con 10 ml de Agua para inyectables (que se provee), obteniendo 500 UI de factor VIII de la coagulación sanguínea humano.

Excipientes: Albúmina Humana, Polietilen Glicol ,Histidina, Cloruro de Sodio, **Cloruro de Calcio**. Agua para Inyectables (se suministra aparte)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para solución Inyectable

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

Este producto puede usarse en la terapéutica de la deficiencia adquirida de factor VIII.

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand en cantidades farmacológicamente activas, por lo que este producto no está indicado en la enfermedad de von Willebrand.

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.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF238036/10

Reg. I.S.P. N° B-2199/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GREENGENE 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE 500 U.I. CON SOLVENTE**

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar vigente de la OMS para productos que contienen factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII puede expresarse, bien en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido a un estándar internacional para el factor VIII plasmático). La actividad de una UI de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que:

1 UI de factor VIII por Kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal (2 UI/dl). La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [Kg] x aumento deseado de factor VIII [% o UI/dl] x 0,5.

La dosis y la frecuencia de administración deben estar siempre orientadas a conseguir la eficacia clínica en cada caso.

En los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad que se indica (en % del nivel normal o UI/dl), durante el periodo correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como una guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía

Tipo de episodio hemorrágico/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad bucal	20-40	Repetir la perfusión cada 12-24 horas. Al menos 1 día, hasta que la hemorragia se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GREENGENE 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE**

Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12-24 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 desaparezca el riesgo.
Cirugía menor, incluyendo extracciones dentales	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Cirugía Mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; continuar la terapia durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30 al 60 % (UI/dl)

Durante el tratamiento se recomienda controlar, adecuadamente, los niveles de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones. En el caso especial de la cirugía mayor, es indispensable

Ref.: RF238036/10

Reg. I.S.P. N° B-2199/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GREENGENE 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE**

monitorizar con precisión la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta de cada paciente frente al factor VIII puede variar y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y demostrar semividas diferentes

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias, en pacientes con hemofilia A grave, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal, cada 2 ó 3 días. En ciertos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos entre administraciones, o utilizar dosis más elevadas.

La posología en pediatría se basa en el peso corporal y por lo tanto sigue, generalmente, las mismas directrices que se usan para los adultos. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso. Existe alguna experiencia clínica en el tratamiento de niños menores de 6 años (Ver Sección 5.1)

En los pacientes deberá controlarse el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deberá realizarse una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con títulos altos de inhibidores, la terapia con factor VIII puede ser no efectiva, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes deberá estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. Véase también Sección 4.4.

Forma de administración

Reconstituir el preparado con el solvente (agua para inyectables) suministrado. El producto debe llevarse a temperatura ambiente o corporal antes de la administración. perfundir por vía intravenosa lenta, a una velocidad de administración que sea confortable para el paciente. La velocidad de inyección o perfusión no debe ser superior a los 2 ml por minuto.

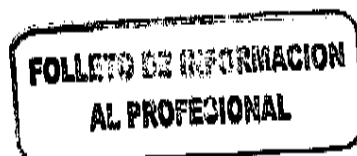
Los pacientes deben mantenerse bajo observación por si se presenta alguna reacción inmediata. Si, se presentara alguna reacción que estuviera relacionada con la administración, debe disminuirse la velocidad de perfusión o interrumpirse la administración del producto, si así lo requiriera la condición clínica del paciente (véase también Sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes del preparado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tal como sucede con cualquier otro producto protelco, que se administra por vía intravenosa, es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GREENGENE 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE**

tipo alérgico. Los pacientes deben ser informados sobre la aparición de síntomas precoces de reacciones de hipersensibilidad incluyendo, habones, urticaria generalizada, opresión torácica, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas, debe informárseles que debe interrumpirse inmediatamente la administración del producto y comunicarlo a su médico.

En caso de shock, se seguirán las pautas médicas vigentes para su tratamiento.

Factor VIII de coagulación humana polvo liofilizado para solución inyectable 500 UI con solvente contiene aproximadamente 35 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta por aquellos pacientes con una dieta limitada en sodio.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se utilizan medicamentos derivados de procesos biológicos, se toman medidas estándares como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar / inactivar virus. A pesar de esto, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes de naturaleza desconocida.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) es una complicación bien conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII. Esta actividad se cuantifica en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el método modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición a factor VIII antihemofílico, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. De manera poco frecuente, pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de exposición. En los pacientes tratados con el factor VIII humano de la coagulación se debe controlar, cuidadosamente, el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica adecuada y pruebas de laboratorio. Ver también "Sección 4.8 Reacciones adversas".

A fin de mantener la trazabilidad del producto y en beneficio de los pacientes se recomienda encarecidamente que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre el producto, se deje constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con factor VIII.

Ref.: RF238036/10

Reg. I.S.P. N° B-2199/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GREENGENE 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE**

Ya que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia clínica sobre el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor VIII sólo debe ser usado en el embarazo y la lactancia, en el caso de que esté claramente indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se referencian en la literatura científica y en la experiencia post-comercialización de Factor VIII. Se usan las siguientes categorías estándares según su frecuencia:

- Muy frecuente > 1/10
- Frecuente > 1/100 y < 1/10
- Infrecuente 1/1.000 y < 1/100
- Rara 1/10.000 y < 1/1.000
- Muy rara < 1/10.0000 (Incluyendo los casos individuales reportados)

• **Trastornos del Sistema Inmunitario**

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de quemazón y picor en el lugar de la perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, urticaria, hipotensión, letargia, náuseas, intranquilidad, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad respiratoria) que en algunos casos puede evolucionar a anafilaxia grave (incluido el shock).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes del factor VIII (inhibidores). La aparición de estos Inhibidores se manifiesta como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

La experiencia clínica obtenida en pacientes previamente no tratados (PUPs) es muy limitada. Por consiguiente, no es posible aportar cifras válidas sobre la incidencia de inhibidores específicos clínicamente relevantes.

• **Trastornos generales**

En muy raras ocasiones se ha observado fiebre.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GREENGENE 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE**

Para información sobre seguridad viral, ver Sección 4.4

4.9 Sobredosis

Hasta ahora no se conocen síntomas de sobredosificación con el factor VIII de la coagulación humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico Antihemorrágicos: factor VIII de la coagulación
Código ATC: B02BD02

El complejo de Factor VIII/Factor de von Willebrand consiste en dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se perfunde el factor VIII a pacientes hemofílicos, éste se une al factor von Willenbrand presente en la circulación sanguínea del paciente.

El factor VIII activado, actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión de factor X en factor X activado. Éste convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte a su vez el fibrinógeno en fibrina, con lo que puede formarse el coágulo sanguíneo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a una disminución de los niveles de factor VIII: C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. La terapia de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una restauración temporal de la deficiencia de este factor y una corrección de la tendencia al sangrado.

Se dispone de datos sobre el tratamiento de 16 niños menores de 6 años y los resultados obtenidos de eficacia y seguridad clínica son consistentes con los datos obtenidos en pacientes con más edad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración Intravenosa del producto, la actividad del factor VIII disminuye siguiendo un modelo mono o biexponencial. La semivida terminal varía entre 5 y 22 horas, con un valor medio de 12 horas, aproximadamente. El incremento de la actividad de factor VIII tras la administración de 1 UI de factor VIII por Kg de peso corporal (Incremento de la recuperación) fue de un 2% aproximadamente, con una variabilidad interindividual del 1,5 al 3%. El tiempo medio de residencia (TMR) fue de 17 horas (desviación estándar 5,5

Ref.: RF238036/10

Reg. I.S.P. N° B-2199/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GREENGENE 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE 500 U.I. CON SOLVENTE**

horas); la media del área bajo la curva obtenida por extrapolación (AUC) fue de 0,4 h x Kg/ml (desviación estándar 0,2) y la media del aclaramiento fue de 3 ml/h/Kg (desviación estándar 1,5 ml/h/Kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad General:

No se han realizado pruebas de toxicidad con dosis repetidas en animales, debido al desarrollo de anticuerpos contra las proteínas heterólogas.

No se han observado efectos tóxicos en los animales de laboratorio, ni siquiera con dosis que suponen varias veces la dosis humana recomendada por kilogramo de peso corporal.

Las pruebas llevadas a cabo en preparados de factor VIII sometidos a tratamiento térmico de precipitación con anticuerpos policlonales (de conejo) mediante el test de Ouchterlony y la prueba anafilaxia cutánea pasiva en cobayas, no muestran cambios en estas reacciones inmunológicas, cuando se comparan con proteína no tratada.

Mutagenicidad:

Dado que la experiencia clínica no proporciona ningún indicio de efectos carcinogénicos o mutagénicos del factor VIII de coagulación sanguínea humano, no se considera necesario realizar estudios experimentales, especialmente en especies heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Albúmina Humana, Polietilén Glicol, Histidina, Cloruro de Sodio, Cloruro de Calcio.

Disolvente que se suministra: Agua para Inyectables (se suministra aparte)

6.2 Incompatibilidades

Este producto no debe mezclarse con otros medicamentos, disolventes o diluyentes.

6.3 Período de validez

X años. Después de la reconstitución. Desde un punto de vista microbiológico la solución reconstituida debe usarse inmediatamente. ~~Si ello no es posible, no almacenar más de 4 horas a temperatura ambiente.~~

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar en nevera entre +2° C y +8° C. No congelar. Mantener el producto en su envase original, para protegerlo de la luz.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GREENGENE 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE**

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase primario:

~~Vial para inyección de vidrio Hidrolítico incoloro Tipo I, cerrados al vacío, provisto de tapón de goma, disco de plástico y cápsula de aluminio.~~

Frasco ampolla de vidrio boro-silicato tipo I con tapa de clorobutilo conteniendo el liofilizado.

Frasco ampolla de vidrio tipo I con tapón de goma y precinto de aluminio conteniendo agua para inyectables.

**7. NOMBRE Y DIRECCIÓN PERMANENTE DEL TITULAR DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIO BIOSANO S.A., Av. Aeropuerto 9941 - Cerrillos - Santiago -
Chile - Fono: + 56 2 390 13 00 - Fax: + 56 2 390 13 05 - Email:
lab.biosano@biosano.cl.

Fabricado por Green Cross Corporation, 320-2 Songdae-Ri, Ochang Eup,
Chungwon-Kun, ChungCheongBuk-Do, Korea

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

