

HUMAN COAGULATION FACTOR IX 600 IU I.P.

CLOTNINE® 600 IU

Solvent/Detergent treated (S/D) and Nanofiltered (NF)

DESCRIPTION

Clotnine 600 IU is a sterile, lyophilized concentrate of coagulation Factor IX purified from a large pool of human plasma for fractionation. Each vial contains 600 IU of human coagulation Factor IX and does not contain any stabilizer and preservatives. The reconstituted solution of 5 mL containing 600 IU of Factor IX is intended for intravenous use only.

The Factor IX potency is expressed in International Units (IU) as determined using an *in vitro* one stage clotting assay that is calibrated against the international standard for Factor IX concentrate from World Health Organization (WHO).

COMPOSITION

Each Clotnine 600 IU vial contains

Active ingredient Blood coagulation Factor IX Potency	600 IU
Total Protein Content	Not more than 10mg
Specific activity	Not less than 50 IU of Factor IX/mg of Total Protein
Trisodium citrate	20 mg
Sodium chloride	40 mg
Sterile Water for Injection	5 mL (Not Provided)

VIRAL SAFETY

Clotnine 600 IU is purified from pooled plasma for fractionation using a series of chromatography based steps. The pooled human plasma for fractionation conforms to the highest standards of quality as set forth by the regulatory authorities. In addition to serology based screening of individual plasma donor units and plasma pools for HBsAg, HCV, HIV 1&2 antibodies, the plasma donor units and the manufacturing plasma pools are also tested negative for genomic materials of HIV 1&2, HCV, HBV using NAT approved by regulatory authorities.

The manufacturing process incorporated multiple dedicated orthogonal viral inactivation/removal steps ensuring viral safety of the product. Viral inactivation/removal is carried out in two dedicated steps. The first step is solvent/detergent treatment with TNBP and Tween-80 and the second step is Nanofiltration.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Human Coagulation Factor IX is used to treat Hemophilia B (Christmas disease) which is an X-linked recessively inherited disorder of Factor IX synthesis. The insufficient and abnormal synthesis of the clotting Factor IX causes defects in blood coagulation.

Factor IX is a vitamin K-dependent coagulation factor which is synthesized in the liver.

The zymogen form of Factor IX is activated by Factor VII/tissue factor complex in extrinsic coagulation pathway and by Factor XIa in the intrinsic coagulation pathway. Activated Factor IX (IXa), in combination with activated Factor VIII, activates Factor X to Xa. This process leads to conversion of prothrombin to thrombin. Thrombin then converts fibrinogen to fibrin resulting in clot formation.

The infusion of exogenous Factor IX to replace the deficiency present in Hemophilia B temporarily restores haemostasis and corrects the coagulation defect in patients.

INDICATIONS AND USAGE

Human Coagulation Factor IX is indicated for treatment and prophylaxis of bleeding episodes in patients with Hemophilia B or Christmas disease and acquired Factor IX deficiency.

CONTRAINDICATIONS

Human Coagulation Factor IX is contraindicated in patients with hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) and/or hyperfibrinolysis.

Once these contraindications have been checked through adequate diagnostic tests, human coagulation Factor IX should only be administered to treat life-threatening bleeding episodes.

WARNING

Allergic type of hypersensitivity reaction is possible as with any intravenous protein product.

Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypertension and anaphylaxis. If these symptoms occur, they should be advised to discontinue use of the product immediately and contact their physician.

In case of shock, the current medical standards for shock treatment should be observed.

In patients with a risk of thrombosis, (e.g. patients with a history of liver disease, thrombophilia, hypercoagulability stages, angina pectoris, coronary disease or acute myocardial infarction or in premature newborns) the Factor IX level should not be raised beyond 60% of normal.

When medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, infectious diseases due to transmission of infective agents cannot be totally excluded.

PRECAUTIONS

General

During the course of treatment, determination of daily Factor IX levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. Individual patients may vary in their response to human coagulation Factor IX, achieving different levels of *in vivo* recovery and demonstrating different half-lives.

Information for Patients

Patients should be informed of the early symptoms and signs of hypersensitivity reactions including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, dyspnea, wheezing, faintness, hypotension and anaphylaxis.

Patients should be advised to discontinue use of the product and contact their physician and/or seek immediate emergency care, depending on the severity of the reactions, if these symptoms occur.

Pregnancy and Lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with Factor IX. It is also not known whether Factor IX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Therefore, Factor IX should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

Interactions with other Medicinal Products

No interactions of human coagulation Factor IX products with other medicinal products are known.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage: The dosage and during of the substitution therapy depend on the severity of the Factor IX deficiency, on the location and extent of bleeding and on the patient's clinical condition.

The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery.

Degree of hemorrhage / type of surgical procedure	Factor IX level required (% of normal)	Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)
Hemorrhage		
Early hemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20 - 40	Repeat every 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
Trisodium citrate	30 - 60	Repeat infusion every 24 hours for 3-4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Sodium chloride	60 - 100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.
Surgery		
Minor Including tooth extraction	30 - 60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major	80 - 100 (pre and post operative)	Repeat infusion every 8-24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a Factor IX activity of 30% to 60%.

Under certain circumstances larger amounts than those calculated may be required.

One International Unit (IU) of Factor IX activity is equivalent to the quantity of Factor IX in 1 mL of normal human plasma.

The calculation of the required dosage of Factor IX is based on the empirical formula where one International Unit (IU) of Factor IX per kg body weight raises the plasma Factor IX activity by 0.8% of the normal activity.

The required dose is determined using the following formula.

Required units = body weight (kg) x desired Factor IX rise (%) x 1.2

Administration

Human Coagulation Factor IX 600 IU is intended for intravenous administration only. It should be reconstituted with 5 mL of Sterile Water for Injection and administered within four hours of reconstitution. Do not refrigerate after reconstitution. Do not use solutions that are cloudy or have deposits. After administration, any unused solution and the administration equipment should be discarded.

The quantity and frequency of administration should always be directed towards the clinical effectiveness in the individual case. Human coagulation Factor IX is rarely required to be administered more than once daily. The infusion rate should not exceed beyond 2 mL/min.

RECONSTITUTION

- ◆ Warm both the diluent and Factor IX vials to room temperature (not above 37°C).
- ◆ Aseptically transfer the diluent into Factor IX vial.
- ◆ Gently swirl the vial until the powder is dissolved and the solution is ready for administration. To assure sterility, Factor IX should be administered within four hours after reconstitution.
- ◆ A filter needle is recommended in the administration device during infusion. Parenteral drug preparations should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

STORAGE AND SHELF LIFE

Store between 2°C and 8°C.

Do not freeze.

Clotnine is stable for 3 years when stored between 2°C and 8°C.

Do not use beyond the expiration date specified on each pack.

After reconstitution, the product should be used within four hours.

Keep out of reach of children.

Manufactured and Marketed by :

ICHOR
Biologics Pvt. Ltd.

Sy. No. 222 P, Turkapally Village,
Shameerpet Mandal,
Medchal-Malkajgiri Dist.,
Telangana - 500 078, India

© Registered Trade Mark of Ichor Biologics Pvt. Ltd.

HUMAN COAGULATION FACTOR IX 600 IU I.P.

CLOTNINE® 600 IU

Solvent/Detergent treated (S/D) and Nanofiltered (NF)

DESCRIPTION

Clotnine 600 IU is a sterile, lyophilized concentrate of coagulation Factor IX purified from a large pool of human plasma for fractionation. Each vial contains 600 IU of human coagulation Factor IX and does not contain any stabilizer and preservatives. The reconstituted solution of 5 mL containing 600 IU of Factor IX is intended for intravenous use only.

The Factor IX potency is expressed in International Units (IU) as determined using an *in vitro* one stage clotting assay that is calibrated against the international standard for Factor IX concentrate from World Health Organization (WHO).

COMPOSITION

Each Clotnine 600 IU vial contains

Active ingredient Blood coagulation Factor IX Potency	600 IU
Total Protein Content	Not more than 10mg
Specific activity	Not less than 50 IU of Factor IX/mg of Total Protein
Trisodium citrate	20 mg
Sodium chloride	40 mg
Sterile Water for Injection	5 mL (Not Provided)

VIRAL SAFETY

Clotnine 600 IU is purified from pooled plasma for fractionation using a series of chromatography based steps. The pooled human plasma for fractionation conforms to the highest standards of quality as set forth by the regulatory authorities. In addition to serology based screening of individual plasma donor units and plasma pools for HBsAg, HCV, HIV 1&2 antibodies, the plasma donor units and the manufacturing plasma pools are also tested negative for genomic materials of HIV 1&2, HCV, HBV using NAT approved by regulatory authorities.

The manufacturing process incorporated multiple dedicated orthogonal viral inactivation/removal steps ensuring viral safety of the product. Viral inactivation/removal is carried out in two dedicated steps. The first step is solvent/detergent treatment with TNBP and Tween-80 and the second step is Nanofiltration.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Human Coagulation Factor IX is used to treat Hemophilia B (Christmas disease) which is an X-linked recessively inherited disorder of Factor IX synthesis. The insufficient and abnormal synthesis of the clotting Factor IX causes defects in blood coagulation.

Factor IX is a vitamin K-dependent coagulation factor which is synthesized in the liver.

The zymogen form of Factor IX is activated by Factor VII/tissue factor complex in extrinsic coagulation pathway and by Factor Xia in the intrinsic coagulation pathway. Activated Factor IX (IXa), in combination with activated Factor VIII, activates Factor X to Xa. This process leads to conversion of prothrombin to thrombin. Thrombin then converts fibrinogen to fibrin resulting in clot formation.

The infusion of exogenous Factor IX to replace the deficiency present in Hemophilia B temporarily restores haemostasis and corrects the coagulation defect in patients.

INDICATIONS AND USAGE

Human Coagulation Factor IX is indicated for treatment and prophylaxis of bleeding episodes in patients with Hemophilia B or Christmas disease and acquired Factor IX deficiency.

CONTRAINDICATIONS

Human Coagulation Factor IX is contraindicated in patients with hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) and/or hyperfibrinolysis.

Once these contraindications have been checked through adequate diagnostic tests, human coagulation Factor IX should only be administered to treat life-threatening bleeding episodes.

WARNING

Allergic type of hypersensitivity reaction is possible as with any intravenous protein product.

Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypertension and anaphylaxis. If these symptoms occur, they should be advised to discontinue use of the product immediately and contact their physician.

In case of shock, the current medical standards for shock treatment should be observed.

In patients with a risk of thrombosis, (e.g. patients with a history of liver disease, thrombophilia, hypercoagulability stages, angina pectoris, coronary disease or acute myocardial infarction or in premature newborns) the Factor IX level should not be raised beyond 60% of normal.

When medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, infectious diseases due to transmission of infective agents cannot be totally excluded.

PRECAUTIONS

General

During the course of treatment, determination of daily Factor IX levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. Individual patients may vary in their response to human coagulation Factor IX, achieving different levels of *in vivo* recovery and demonstrating different half-lives.

Information for Patients

Patients should be informed of the early symptoms and signs of hypersensitivity reactions including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, dyspnea, wheezing, faintness, hypotension and anaphylaxis.

Patients should be advised to discontinue use of the product and contact their physician and/or seek immediate emergency care, depending on the severity of the reactions, if these symptoms occur.

Pregnancy and Lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with Factor IX. It is also not known whether Factor IX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Therefore, Factor IX should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

Interactions with other Medicinal Products

No interactions of human coagulation Factor IX products with other medicinal products are known.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage: The dosage and during of the substitution therapy depend on the severity of the Factor IX deficiency, on the location and extent of bleeding and on the patient's clinical condition.

The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery.

Degree of hemorrhage / type of surgical procedure	Factor IX level required (% of normal)	Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)
Hemorrhage		
Early hemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20 - 40	Repeat every 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
Trisodium citrate	30 - 60	Repeat infusion every 24 hours for 3-4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Sodium chloride	60 - 100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.
Surgery		
Minor Including tooth extraction	30 - 60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major	80 - 100 (pre and post operative)	Repeat infusion every 8-24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a Factor IX activity of 30% to 60%.

Under certain circumstances larger amounts than those calculated may be required.

One International Unit (IU) of Factor IX activity is equivalent to the quantity of Factor IX in 1 mL of normal human plasma.

The calculation of the required dosage of Factor IX is based on the empirical formula where one International Unit (IU) of Factor IX per kg body weight raises the plasma Factor IX activity by 0.8% of the normal activity.

The required dose is determined using the following formula.

Required units = body weight (kg) x desired Factor IX rise (%) x 1.2

Administration

Human Coagulation Factor IX 600 IU is intended for intravenous administration only. It should be reconstituted with 5 mL of Sterile Water for Injection and administered within four hours of reconstitution. Do not refrigerate after reconstitution. Do not use solutions that are cloudy or have deposits. After administration, any unused solution and the administration equipment should be discarded.

The quantity and frequency of administration should always be directed towards the clinical effectiveness in the individual case. Human coagulation Factor IX is rarely required to be administered more than once daily. The infusion rate should not exceed beyond 2 mL/min.

RECONSTITUTION

- ◆ Warm both the diluent and Factor IX vials to room temperature (not above 37°C).
- ◆ Aseptically transfer the diluent into Factor IX vial.
- ◆ Gently swirl the vial until the powder is dissolved and the solution is ready for administration. To assure sterility, Factor IX should be administered within four hours after reconstitution.
- ◆ A filter needle is recommended in the administration device during infusion. Parenteral drug preparations should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

STORAGE AND SHELF LIFE

Store between 2°C and 8°C.

Do not freeze.

Clotnine is stable for 3 years when stored between 2°C and 8°C.

Do not use beyond the expiration date specified on each pack.

After reconstitution, the product should be used within four hours.

Keep out of reach of children.

Manufactured and Marketed by :

ICHOR
Biologics Pvt. Ltd.

Sy. No. 222 P, Turkapally Village,
Shameerpet Mandal,
Medchal-Malkajgiri Dist.,
Telangana - 500 078, India

© Registered Trade Mark of Ichor Biologics Pvt. Ltd.

HUMAN COAGULATION FACTOR IX 600 IU I.P.

CLOTNINE® 600 IU

Solvent/Detergent treated (S/D) y Nanofiltered (NF)

DESCRIPCIÓN

Clotnine 600 IU es un concentrado lyophilized estéril de Factor IX de coagulación purificado de una gran cantidad de plasma humano para fraccionamiento. Cada vial contiene 600 UI de Factor IX de coagulación humano y no contiene estabilizantes ni conservantes. La solución reconstituida de 5 ml que contiene 600 UI de Factor IX está destinada únicamente para uso intravenoso.

La potencia del Factor IX se expresa en Unidades Internacionales (UI) según se determina usando un ensayo de coagulación de una etapa *in vitro* que se calibra contra el estándar internacional para el concentrado de Factor IX de la World Health Organization (WHO).

COMPOSICIÓN

Cada vial de Clotnine 600 IU contiene

Ingrediente activo Factor IX de la coagulación de la sangre	600 IU
Contenido total de proteínas	No más de 10 mg
Actividad específica	No menos de 50 UI de Factor IX/mg de Proteína Total
Citrato de trisodio	20 mg
Cloruro de sodio	40 mg
Agua estéril para inyección	5 mL (No provisto)

SEGURIDAD VIRAL

Clotnine 600 IU se purifica a partir de plasma agrupado para su fraccionamiento utilizando una serie de pasos basados en cromatografía. El plasma humano combinado para el fraccionamiento cumple con los más altos estándares de calidad establecidos por las autoridades reguladoras. Además de la detección basada en serología de unidades de donantes de plasma individuales y grupos de plasma para anticuerpos HBsAg, HCV, HIV 1y2, las unidades de donantes de plasma y los grupos de plasma de fabricación también dan negativo para materiales genómicos de HIV 1y2, HCV, HBV utilizando NAT aprobado por autoridades regulatorias.

El proceso de fabricación incorporó múltiples pasos dedicados de inactivación/eliminación viral ortogonal que garantizan la seguridad viral del producto. La inactivación/eliminación viral se lleva a cabo en dos pasos específicos. El primer paso es el tratamiento con disolvente/detergente con TNBP y Tween-80 y el segundo paso es la Nanofiltración.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El Human Coagulation Factor IX se usa para tratar la Hemofilia B (enfermedad de Christmas), que es un trastorno hereditario recesivo ligado al cromosoma X de la síntesis del Factor IX. La síntesis insuficiente y anormal del Factor IX de la coagulación provoca defectos en la coagulación de la sangre.

El Factor IX es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado.

La forma de zimógeno del Factor IX es activada por el complejo Factor VII/factor tisular en la vía de coagulación extrínseca y por el Factor XIa en la vía de coagulación intrínseca. El Factor IX activado (IXa), en combinación con el Factor VIII activado, activa el Factor X a Xa. Este proceso conduce a la conversión de prothrombin en thrombin. La thrombin luego convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que resulta en la formación de coágulos.

La infusión de Factor IX exógeno para suplir la deficiencia presente en la Hemofilia B restaura temporalmente la hemostasia y corrige el defecto de coagulación en los pacientes.

INDICACIONES Y USO

Human Coagulation Factor IX está indicado para el tratamiento y la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia, enfermedad de B or Christmas y deficiencia adquirida de Factor IX.

CONTRAINDICACIONES

Human Coagulation Factor IX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) y/o hyperfibrinolysis.

Una vez comprobadas estas contraindicaciones mediante pruebas diagnósticas adecuadas, el Factor IX de coagulación humano solo debe administrarse para tratar episodios hemorrágicos potencialmente mortales.

ADVERTENCIA

El tipo alérgico de reacción de hipersensibilidad es posible como con cualquier producto proteico intravenoso.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipertensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas, se les debe recomendar que suspendan el uso del producto inmediatamente y que se comuniquen con su médico.

En caso de shock, se deben observar las normas médicas vigentes para el tratamiento de shock.

En pacientes con riesgo de trombosis (ej., pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, trombofilia, etapas de hipercoagulabilidad, angina de pecho, enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio o recién nacidos prematuros), el nivel de Factor IX no debe aumentar más allá del 60 % de lo normal.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se pueden excluir totalmente las enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos.

PRECAUCIONES

General

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación de los niveles diarios de Factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al Factor IX de coagulación humano, logrando diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Información para pacientes

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas y signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión y anafilaxia.

Se debe advertir a los pacientes que suspendan el uso del producto y se comuniquen con su médico y/o busquen atención de emergencia inmediata, dependiendo de la gravedad de las reacciones, si se presentan estos síntomas.

Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con Factor IX. Tampoco se sabe si el Factor IX puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. Por lo tanto, el Factor IX debe usarse durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado.

Interacciones con otros Medicamentos

No se conocen interacciones de los productos de Factor IX de coagulación humana con otros medicamentos.

DOSEIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dosis: La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del Factor IX, de la ubicación y extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

La siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor IX requerido (% de lo normal)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 - 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado indicado por el dolor o se logre la curación.
Citrato de trisodio	30 - 60	Repetir la infusión cada 24 horas durante 3-4 días o más hasta que se resuelvan el dolor y la discapacidad aguda.
Cloruro de sodio	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la
Cirugía		
Menor Incluye extracción de muelas	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la cicatrización.
Mayor	80 - 100 (pre y post operatorio)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta que la herida cicatrice adecuadamente, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del Factor IX del 30 % al 60 %.

En determinadas circunstancias pueden ser necesarios importes superiores a los calculados.

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del Factor IX es equivalente a la cantidad de Factor IX en 1 mL de plasma humano normal.

El cálculo de la dosis requerida de Factor IX se basa en la fórmula empírica en la que una Unidad Internacional (UI) de Factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del Factor IX en plasma en un 0,8 % de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula.

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del Factor IX (%) x 1.2

Administración

Human Coagulation Factor IX 600 IU está destinado únicamente a la administración intravenosa. Debe reconstituirse con 5 ml de agua estéril para inyección y administrarse dentro de las cuatro horas posteriores a la reconstitución. No refrigere después de la reconstitución. No use soluciones que estén turbias o que tengan depósitos. Después de la administración, se debe desechar cualquier solución no utilizada y el equipo de administración.

La cantidad y frecuencia de administración siempre debe orientarse hacia la eficacia clínica en el caso individual. Rara vez se requiere que el factor IX de coagulación humano se administre más de una vez al día. La velocidad de infusión no debe superar los 2 ml/min.

RECONSTITUCIÓN

- ◆ Caliente los viales de diluyente y Factor IX a temperatura ambiente (no más de 37 °C).
- ◆ Transfiera aseptícamente el diluyente al vial de Factor IX.
- ◆ Agite suavemente el vial hasta que el polvo se disuelva y la solución esté lista para su administración. Para asegurar la esterilidad, el Factor IX debe administrarse dentro de las cuatro horas posteriores a la reconstitución.
- ◆ Se recomienda una aguja con filtro en el dispositivo de administración durante la infusión. Las preparaciones de medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración.

ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Almacenar entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Clotnine es estable durante 3 años cuando se almacena entre 2°C y 8°C.

No lo use más allá de la fecha de caducidad especificada en cada paquete.

Después de la reconstitución, el producto debe usarse dentro de las cuatro horas.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fabricada y comercializada por:

ICHOR
Biologics Pvt. Ltd.

Sy. No. 222 P, Turkapally Village,
Shameerpet Mandal,
Medchal-Malkajgiri Dist.,
Telangana - 500 078, India

© Registered Trade Mark of Ichor Biologics Pvt. Ltd.

HUMAN COAGULATION FACTOR IX 600 IU I.P.

CLOTNINE® 600 IU

Solvent/Detergent treated (S/D) y Nanofiltered (NF)

DESCRIPCIÓN

Clotnine 600 IU es un concentrado lyophilized estéril de Factor IX de coagulación purificado de una gran cantidad de plasma humano para fraccionamiento. Cada vial contiene 600 UI de Factor IX de coagulación humano y no contiene estabilizantes ni conservantes. La solución reconstituida de 5 ml que contiene 600 UI de Factor IX está destinada únicamente para uso intravenoso.

La potencia del Factor IX se expresa en Unidades Internacionales (UI) según se determina usando un ensayo de coagulación de una etapa *in vitro* que se calibra contra el estándar internacional para el concentrado de Factor IX de la World Health Organization (WHO).

COMPOSICIÓN

Cada vial de Clotnine 600 IU contiene

Ingrediente activo Factor IX de la coagulación de la sangre	600 IU
Contenido total de proteínas	No más de 10 mg
Actividad específica	No menos de 50 UI de Factor IX/mg de Proteína Total
Citrato de trisodio	20 mg
Cloruro de sodio	40 mg
Agua estéril para inyección	5 mL (No provisto)

SEGURIDAD VIRAL

Clotnine 600 IU se purifica a partir de plasma agrupado para su fraccionamiento utilizando una serie de pasos basados en cromatografía. El plasma humano combinado para el fraccionamiento cumple con los más altos estándares de calidad establecidos por las autoridades reguladoras. Además de la detección basada en serología de unidades de donantes de plasma individuales y grupos de plasma para anticuerpos HBsAg, HCV, HIV 1y2, las unidades de donantes de plasma y los grupos de plasma de fabricación también dan negativo para materiales genómicos de HIV 1y2, HCV, HBV utilizando NAT aprobado por autoridades regulatorias.

El proceso de fabricación incorporó múltiples pasos dedicados de inactivación/eliminación viral ortogonal que garantizan la seguridad viral del producto. La inactivación/eliminación viral se lleva a cabo en dos pasos específicos. El primer paso es el tratamiento con disolvente/detergente con TNBP y Tween-80 y el segundo paso es la Nanofiltración.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El Human Coagulation Factor IX se usa para tratar la Hemofilia B (enfermedad de Christmas), que es un trastorno hereditario recesivo ligado al cromosoma X de la síntesis del Factor IX. La síntesis insuficiente y anormal del Factor IX de la coagulación provoca defectos en la coagulación de la sangre.

El Factor IX es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado.

La forma de zimógeno del Factor IX es activada por el complejo Factor VII/factor tisular en la vía de coagulación extrínseca y por el Factor Xa en la vía de coagulación intrínseca. El Factor IX activado (IXa), en combinación con el Factor VIII activado, activa el Factor X a Xa. Este proceso conduce a la conversión de prothrombin en thrombin. La thrombin luego convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que resulta en la formación de coágulos.

La infusión de Factor IX exógeno para suplir la deficiencia presente en la Hemofilia B restaura temporalmente la homeostasia y corrige el defecto de coagulación en los pacientes.

INDICACIONES Y USO

Human Coagulation Factor IX está indicado para el tratamiento y la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia, enfermedad de B or Christmas y deficiencia adquirida de Factor IX.

CONTRAINDICACIONES

Human Coagulation Factor IX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) y/o hyperfibrinolysis.

Una vez comprobadas estas contraindicaciones mediante pruebas diagnósticas adecuadas, el Factor IX de coagulación humano solo debe administrarse para tratar episodios hemorrágicos potencialmente mortales.

ADVERTENCIA

El tipo alérgico de reacción de hipersensibilidad es posible como con cualquier producto proteico intravenoso.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipertensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas, se les debe recomendar que suspendan el uso del producto inmediatamente y que se comuniquen con su médico.

En caso de shock, se deben observar las normas médicas vigentes para el tratamiento de shock.

En pacientes con riesgo de trombosis (ej., pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, trombofilia, etapas de hipercoagulabilidad, angina de pecho, enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio o recién nacidos prematuros), el nivel de Factor IX no debe aumentar más allá del 60 % de lo normal.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se pueden excluir totalmente las enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos.

PRECAUCIONES

General

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación de los niveles diarios de Factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al Factor IX de coagulación humano, logrando diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Información para pacientes

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas y signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión y anafilaxia.

Se debe advertir a los pacientes que suspendan el uso del producto y se comuniquen con su médico y/o busquen atención de emergencia inmediata, dependiendo de la gravedad de las reacciones, si se presentan estos síntomas.

Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con Factor IX. Tampoco se sabe si el Factor IX puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. Por lo tanto, el Factor IX debe usarse durante el embarazo y la lactancia solo si está claramente indicado.

Interacciones con otros Medicamentos

No se conocen interacciones de los productos de Factor IX de coagulación humana con otros medicamentos.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dosis: La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del Factor IX, de la ubicación y extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

La siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor IX requerido (% de lo normal)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 - 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado indicado por el dolor o se logre la curación.
Citrato de trisodio	30 - 60	Repetir la infusión cada 24 horas durante 3-4 días o más hasta que se resuelvan el dolor y la discapacidad aguda.
Cloruro de sodio	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la
Cirugía		
Menor Incluye extracción de muelas	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la cicatrización.
mayor	80 - 100 (pre y post operatorio)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta que la herida cicatrice adecuadamente, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del Factor IX del 30 % al 60 %.

En determinadas circunstancias pueden ser necesarios importes superiores a los calculados.

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del Factor IX es equivalente a la cantidad de Factor IX en 1 mL de plasma humano normal.

El cálculo de la dosis requerida de Factor IX se basa en la fórmula empírica en la que una Unidad Internacional (UI) de Factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del Factor IX en plasma en un 0,8 % de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula.

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del Factor IX (%) x 1.2

Administración

Human Coagulation Factor IX 600 IU está destinado únicamente a la administración intravenosa. Debe reconstituirse con 5 ml de agua estéril para inyección y administrarse dentro de las cuatro horas posteriores a la reconstitución. No refrigere después de la reconstitución. No use soluciones que estén turbias o que tengan depósitos. Después de la administración, se debe desechar cualquier solución no utilizada y el equipo de administración.

La cantidad y frecuencia de administración siempre debe orientarse hacia la eficacia clínica en el caso individual. Rara vez se requiere que el factor IX de coagulación humano se administre más de una vez al día. La velocidad de infusión no debe superar los 2 ml/min.

RECONSTITUCIÓN

- ◆ Caliente los viales de diluyente y Factor IX a temperatura ambiente (no más de 37 °C).
- ◆ Transfiera aseptícamente el diluyente al vial de Factor IX.
- ◆ Agite suavemente el vial hasta que el polvo se disuelva y la solución esté lista para su administración. Para asegurar la esterilidad, el Factor IX debe administrarse dentro de las cuatro horas posteriores a la reconstitución.
- ◆ Se recomienda una aguja con filtro en el dispositivo de administración durante la infusión. Las preparaciones de medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración.

ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Almacenar entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Clotnine es estable durante 3 años cuando se almacena entre 2°C y 8°C.

No lo use más allá de la fecha de caducidad especificada en cada paquete.

Después de la reconstitución, el producto debe usarse dentro de las cuatro horas.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fabricada y comercializada por:

ICHOR
Biologics Pvt. Ltd.

Sy. No. 222 P, Turkapally Village,
Shameerpet Mandal,
Medchal-Malkajgiri Dist.,
Telangana - 500 078, India

© Registered Trade Mark of Ichor Biologics Pvt. Ltd.