

Factor IX Grifols® 50 U.I./ml

FACTOR IX DE COAGULACIÓN HUMANO

Polvo y disolvente para solución inyectable

Composición

La composición de Factor IX Grifols®, expresada por ml de producto reconstituido en agua para inyectables, es la siguiente:

• Principio activo	
Factor IX	40 - 62,5 U.I.
Proteínas totales	0,2 - 0,6 mg
• Excipientes	
Lisina	0,03 - 0,05 g
Glicina	0,005 - 0,04 mmol
Cloruro	0,2 - 0,4 mmol
Sodio	0,08 - 0,18 mmol
Fosfato	0,005 - 0,02 mmol
Citrato	0,003 - 0,02 mmol

Forma farmacéutica y contenido del envase

Cada envase contiene polvo y disolvente para solución inyectable.

Cada vial de polvo liofilizado contiene 250 U.I., 500 U.I., 1000 U.I. o 1500 U.I. de Factor IX de coagulación humano. Una vez reconstituido, el contenido de Factor IX humano es de 50 U.I./ml (250 U.I./5 ml, 500 U.I./10 ml, 1000 U.I./20 ml o 1500 U.I./30 ml). Los demás componentes son lisina, glicina, cloruro, sodio, fosfato y citrato.

Cada vial de disolvente contiene 5 ml, 10 ml, 20 ml o 30 ml de agua para inyectables.

Actividad

La actividad específica de Factor IX Grifols® está comprendida entre 100 - 250 U.I./mg proteína.

Titular y fabricante

INSTITUTO GRIFOLS, S.A. Can Guasch, 2 - Parets del Vallès, 08150 Barcelona - ESPAÑA

Acción terapéutica

Antihemorrágico: factor IX de coagulación de la sangre. ATC B02BD04.

Indicaciones

Factor IX Grifols® está indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (déficit congénito de factor IX).

Acción farmacológica**Propiedades farmacodinámicas**

El factor IX es una glucoproteína de cadena única con peso molecular aproximado de 68.000 Dalton. Es un factor de coagulación de síntesis hepática, dependiente de vitamina K. El factor IX es activado por el factor XIa en la vía intrínseca de la coagulación y por el complejo factor VII/factor tisular en la vía extrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa a su vez el factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. A continuación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo, debido a la disminución del nivel de factor IX, lo que produce hemorragias graves en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o como consecuencia de un accidente o trauma quirúrgico. Mediante una terapia de reposición aumenta el nivel plasmático de factor IX y por tanto se corrige temporalmente la deficiencia de dicho factor y se controlan y previenen las hemorragias.

No hay experiencia procedente de ensayos clínicos en niños menores de 6 años.

Propiedades farmacocinéticas

Según los datos de los ensayos clínicos, la recuperación fue $1,3 \pm 0,3$ U.I./dl:U.I./kg y la semivida terminal $29,1 \pm 3,6$ h (24 - 34 h) usando un modelo no-compartmental.

A continuación se detallan los valores del tiempo medio de residencia $35,20 \pm 4,93$ (90% IC: 32,65 - 37,75), aclaramiento $3,33 \pm 0,87$ (90% IC: 2,88 - 3,78) y AUC $20,73 \pm 5,77$ (90% IC: 17,74 - 23,72). Estos resultados farmacocinéticos se obtuvieron tras una infusión de 65 - 75 U.I./kg.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad marcada conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de factor IX. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a la posible transmisión de patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- La selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y el análisis de AgHBs y anticuerpos frente a VIH y VHC en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma.
- El análisis de material genómico del VHC en las mezclas de plasma.
- Los procedimientos de inactivación/eliminación incluidos en el proceso de producción que han sido validados utilizando virus modelo. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, VHC, VHA y VHB.

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19 y otros agentes infecciosos transmisibles.

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban concentrados de factor IX.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (e.j. con anemia hemolítica).

En los pacientes sometidos a tratamientos repetidos con factor IX de coagulación humano se debe controlar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores), que se titularán en Unidades Bethesda (UB) utilizando las pruebas biológicas adecuadas.

En la literatura médica, aparecen descritos casos que demuestran una correlación entre la aparición de inhibidor de factor IX y las reacciones alérgicas. Por consiguiente, en los pacientes que experimentan reacciones alérgicas se debería evaluar la presencia de inhibidores de factor IX. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con inhibidores de factor IX pueden tener un elevado riesgo de anafilaxia cuando son sometidos a tratamiento con factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas a concentrados de factor IX, la administración inicial de factor IX debe, a juicio del facultativo, realizarse bajo control médico en un centro donde se pueda proporcionar tratamiento médico adecuado para reacciones alérgicas.

La administración de concentrados de factor IX ha sido asociada al desarrollo de complicaciones tromboembólicas, siendo mayor el riesgo en preparados de baja pureza. Por tanto, el uso de productos que contienen factor IX puede ser especialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID). En pacientes con enfermedad hepática, pacientes en postoperatorio, neonatos o pacientes con riesgo de accidentes tromboembólicos o CID se aconseja vigilar, mediante pruebas biológicas adecuadas, la posible aparición de signos de coagulopatía tromboembólica y de consumo, ya que existe un riesgo potencial de complicaciones trombóticas. En cada una de estas situaciones debe valorarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Factor IX Grifols®.

En beneficio de los pacientes se recomienda que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre Factor IX Grifols® se deje constancia del nombre del medicamento y nº de lote administrado.

Interacciones

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

Incompatibilidades

Factor IX Grifols® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Únicamente debe utilizarse el equipo para inyección que se suministra para evitar un posible error en el tratamiento como consecuencia de la adsorción de factor IX de coagulación humano a la superficie interna de cualquier otro equipo para inyección.

Advertencias

Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con factor IX. Debido a la baja incidencia de hemofilia B en mujeres, se carece de experiencia acerca del uso de factor IX en embarazo y lactancia. Por tanto, durante el embarazo y la lactancia puede utilizarse factor IX únicamente si está claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad de conducción

No existe ningún indicio de que Factor IX Grifols® pueda afectar a la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Posología

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

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (U.I.), 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 factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (U.I.) de actividad de factor IX equivale a la cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal. La estimación de la dosis necesaria de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (U.I.) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor IX en un $1,3 \pm 0,3\%$ de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (%) (U.I./dl) x 0,8

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente. En raras ocasiones se requiere la administración de concentrados de factor IX más de una vez al día.

En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor IX no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o U.I./dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de la hemorragia/ Tipo de cirugía	Nivel de factor IX requerido (%) (U.I./dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia Hemartrosis y sangrado muscular u oral menores	20 - 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.
Hemartrosis y hemorragia muscular o hematoma moderados	30 - 60	Repetir la infusión cada 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.
Hemorragias con peligro para la vida	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía <i>Menor</i> incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la infusión cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días para mantener un nivel de actividad de factor IX de 30% a 60% (U.I./dl).

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor IX durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las infusiones a administrar. Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor IX). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor IX puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo de semivida.

En la profilaxis rutinaria para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia B grave deben administrarse dosis de 20 a 40 U.I. de factor IX/kg de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o dosis más elevadas.

No se dispone de datos suficientes procedentes de ensayos clínicos para recomendar el uso de Factor IX Grifols® en niños menores de 6 años.

En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor IX. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de factor IX esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de factor IX. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con factor IX no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. Dichas terapias deberán realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

El producto debe administrarse lentamente, especialmente la primera dosis (aproximadamente 3 ml/min) por vía intravenosa.

Instrucciones para la correcta administración del preparado

Preparación de la solución:

- Llevar el producto a temperatura ambiente o corporal sin sobrepasar los 37 °C.
- Desprecintar el vial del disolvente, desinfectando el tapón con una solución antiséptica.
- Extraer del envase la aguja de doble punta. Separar uno de los capuchones que protegen las puntas y perforar el tapón del vial del disolvente.
- Desprecintar el vial del producto liofilizado, desinfectando el tapón con una solución antiséptica.
- Separar el capuchón de la otra punta de la aguja.
- Invertir el vial del disolvente y perforar el vial del liofilizado, asegurándose de que sea trasvasado todo el disolvente y evitando la pérdida de vacío.
- Separar el frasco del disolvente con la aguja de doble punta. Girar suavemente el vial procurando no producir espuma hasta la total disolución. No agitar.
- El producto debe ser administrado por vía intravenosa, antes de 3 horas después de su reconstitución.
- Sacar el filtro del blister e insertarlo en la jeringa, recargar la jeringa con aire suficiente para el volumen total de la solución. Insertar la aguja en el filtro y perforar el vial del producto reconstituido. Inyectar el aire precargado de la jeringa, a través del filtro, para seguidamente invertir la posición del vial y aspirar el contenido en la jeringa.
- Preparar la zona de inyección del paciente. Retirar el ensamblaje filtro-aguja e inyectar el producto vía intravenosa utilizando una aguja estéril o el set de infusión suministrado, a una velocidad de 3 ml/min.

Todo producto no utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Generalmente la solución es clara o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones que presenten turbidez o sedimentos.

Una vez reconstituida, la solución debe desecharse si se observan partículas en su interior o algún tipo de decoloración.

Sobredosis

No se han comunicado casos de sobredosificación con factor IX de coagulación humano.

Reacciones adversas

Excepcionalmente, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de infusión, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad para respirar) en pacientes tratados con productos que contienen factor IX. En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave, describiéndose asociación temporal con el desarrollo de inhibidores de factor IX.

La experiencia de Factor IX Grifols® en el tratamiento de pacientes previamente no tratados es limitada.

Se han descrito casos de aparición de síndrome nefrótico tras intentar la inducción de inmunotolerancia en hemofílicos B con inhibidores contra el factor IX e historia de reacciones alérgicas.

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Algunos pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el factor IX (inhibidores), lo que ocasiona una respuesta clínica insuficiente al tratamiento. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de concentrados de factor IX, siendo mayor el riesgo en preparados de baja pureza. El uso de concentrados de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar. El uso de concentrados de factor IX de alta pureza raramente se ha asociado con dichas reacciones adversas.

Conservación

Conservar entre 2 °C y 8 °C (en nevera).

Cuando proceda su administración ambulatoria, el producto se puede mantener a temperatura ambiente (no conservar por encima de 25 °C) durante un único período de 3 meses como máximo.

El producto no debe volver a refrigerarse después de estar conservado a temperatura ambiente.

No utilizar si ha superado la fecha de caducidad.

Caducidad

El período de validez de Factor IX Grifols® es de 2 años cuando se conserva entre 2 °C y 8 °C.

La solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente o en el plazo de 3 horas.

Presentaciones

Factor IX Grifols® 50 U.I./ml - 250 U.I./5 ml: contiene 1 vial de liofilizado y 1 vial con 5 ml de agua para inyectables para su reconstitución.

Factor IX Grifols® 50 U.I./ml - 500 U.I./10 ml: contiene 1 vial de liofilizado y 1 vial con 10 ml de agua para inyectables para su reconstitución.

Factor IX Grifols® 50 U.I./ml - 1000 U.I./20 ml: contiene 1 vial de liofilizado y 1 vial con 20 ml de agua para inyectables para su reconstitución.

Factor IX Grifols® 50 U.I./ml - 1500 U.I./30 ml: contiene 1 vial de liofilizado y 1 vial con 30 ml de agua para inyectables para su reconstitución.

Con receta médica

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente

Certificado Nº: 52352

Elaborado en Instituto Grifols, S.A. España bajo licencia de Bio Products Laboratory Reino Unido

Grifols Argentina, S.A.

Av. Mitre Nº 3.790/98, (B 1605 BUT) Munro

Pcia. de Buenos Aires - ARGENTINA

Dir. Téc.: Andrea R. Caminos, farmacéutica

Fecha de última revisión: 10/08/2005