1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Factor IX Grifols 50 UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Factor IX de coagulación humano.

Factor IX Grifols se presenta como polvo liofilizado para solución inyectable conteniendo nominalmente 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 1500 UI de factor IX de coagulación humano por vial.

El producto reconstituido con agua para inyectables, 5 ml para 250 UI, 10 ml para 500 UI, 20 ml para 1000 UI y 30 ml para 1500 UI, contiene aproximadamente 50 UI/ml de factor IX de coagulación humano.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una etapa de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Factor IX Grifols está comprendida entre 100 - 250 UI/mg proteína.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Vial conteniendo polvo blanco o amarillo pálido y vial/jeringa con agua para inyectables (disolvente).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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 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 (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 factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) 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 (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor IX en un 1,3 ± 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 (%) (UI/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 UI/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 (%)(UI/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		
Menor incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación.
Mayor	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% (UI/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* y de semivida.

En la profilaxis rutinaria para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia B grave deben administrarse dosis de 20 a 40 UI 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. Ver también sección 4.4.

Forma de administración

Reconstituir el producto como se describe en sección 6.6. El producto debe administrarse lentamente, especialmente la primera dosis (aproximadamente 3 ml/min) por vía intravenosa.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 4.4.).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos se toman medidas standard como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y de las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el VIH, VHB y VHC, y para el virus no encapsulado de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

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).

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban regularmente/repetidamente medicamentos derivados de plasma humano (por ejemplo, concentrados de factor IX).

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 fibrinolisis 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.

A fin de mantener la trazabilidad del producto y en beneficio de los pacientes, se recomienda indicar el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Precauciones especiales respecto a los excipientes: Este medicamento contiene 4,14 mg de sodio por ml. Esto debe ser tomado en consideración en pacientes con dietas controladas en sodio que reciban dosis elevadas de Factor IX Grifols.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6. 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Factor IX Grifols sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. 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 (ver sección 4.4.).

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.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Antihemorrágico: factor IX de coagulación de la sangre. Código ATC: B02BD04.

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Según los datos del ensayo clínico realizado con Factor IX Grifols en 25 pacientes, la recuperación fue 1,3 ± 0,3 U.I./dl:UI/kg y la semivida terminal 26,7 ± 3,8 h (19,3 - 34,5) usando un modelo no-compartimental. A continuación se detallan los valores del tiempo medio de residencia 32,2 ± 4,9 h (24,7 - 43.1), aclaramiento 3,6 ± 0,9 ml/min/kg (1,9 - 6,1) y área bajo la curva 18,5 ± 4,9 U.I. x h/ml (10,7 - 30,2). Estos resultados farmacocinéticos se obtuvieron tras una infusión de 65 - 75 UI/kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El factor IX de coagulación humano (que constituye Factor IX Grifols) es un componente normal del plasma humano y actúa de la misma forma que el factor IX endógeno. Estudios de toxicidad a dosis única en ratas y ratones establecieron un margen de seguridad superior a 20.

Las pruebas de toxicidad a dosis repetidas en animales son impracticables debido a las interferencias con los anticuerpos desarrollados contra las proteínas heterólogas.

Las pruebas de trombogenicidad en conejos y ratas no mostraron ningún indicio de trombogenicidad a dosis de 200 - 300 UI/kg de peso corporal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Lisina
- Glicina
- Cloruro
- Sodio
- Fosfato
- Citrato
- Agua para inyectables (disolvente)

6.2. 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.

6.3. Período de validez

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

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2 ºC y 8 ºC (en nevera).

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

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Factor IX Grifols es un concentrado liofilizado de factor IX altamente purificado que se presenta en viales monodosis que contienen 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 1500 UI (nominal). El producto se dosifica en viales de vidrio tipo II, tapados con un tapón de caucho bromobutilo y sellados con una cápsula de aluminio con tapa plástica.

Cada vial de Factor IX Grifols de las presentaciones de 250 UI/5 ml, 500 UI/10 ml y 1000 UI/20 ml va acompañado de una jeringa precargada de disolvente que contiene 5 ml, 10 ml o 20 ml de agua para inyectables, junto con los accesorios necesarios para su reconstitución y administración (adaptador de vial, filtro, 2 toallitas con alcohol y aguja mariposa).

Cada vial de Factor IX Grifols de la presentación de 1500 UI/30 ml va acompañado de un vial de disolvente con 30 ml de agua para inyectables, junto con los accesorios necesarios para su reconstitución y administración (aguja de doble punta, filtro, 2 toallitas con alcohol, aguja mariposa y jeringa con aguja).

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

Contenido de la caja: 1 vial de liofilizado, 1 jeringa precargada/vial de disolvente y accesorios.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la reconstitución y administración de Factor IX Grifols, presentaciones de 250 UI/5 ml, 500 UI/10 ml y 1000 UI/20 ml, en que **el disolvente se presenta en jeringas precargadas**, la preparación de la solución es la siguiente:

1. Atemperar el vial y la jeringa de disolvente sin sobrepasar los 37 ºC.
2. Acoplar el émbolo a la jeringa de disolvente.
3. Desprecintar el filtro. Separar el tapón del cono de la jeringa de disolvente y acoplarla al filtro.
4. Desprecintar el adaptador de vial y acoplarlo al conjunto filtro-jeringa.
5. Desprecintar el vial, desinfectando el tapón con una toallita con alcohol.
6. Introducir la espina del adaptador en el vial.
7. Trasvasar todo el disolvente de la jeringa al vial.
8. Girar suavemente el vial procurando no producir espuma hasta la total disolución. No agitar.
9. Separar el conjunto filtro-jeringa del resto. Aspirar aire suficiente para el volumen total de la solución. Acoplar de nuevo el conjunto filtro-jeringa al vial.
10. Invertir el vial y aspirar el contenido en la jeringa.
11. Separar la jeringa y administrar lentamente por vía intravenosa utilizando la aguja mariposa suministrada a una velocidad de 3 ml/min.

Para la reconstitución y administración de Factor IX Grifols, presentación de 1500 UI/30 ml, cuyo

disolvente se presenta en viales, la preparación de la solución es la siguiente:

1. Atemperar los viales sin sobrepasar los 37 ºC.
2. Desprecintar el vial de disolvente, desinfectando el tapón con una toallita con alcohol.
3. Extraer del envase la aguja de doble punta. Separar uno de los capuchones que protegen las puntas y perforar el tapón del vial de disolvente.
4. Desprecintar el vial de producto liofilizado, desinfectando el tapón con una toallita con alcohol.
5. Separar el capuchón de la otra punta de la aguja.
6. Invertir el vial de disolvente y perforar el vial de liofilizado, asegurándose de que sea trasvasado todo el disolvente y evitando la pérdida de vacío.
7. Separar el frasco de disolvente con la aguja de doble punta. Girar suavemente el vial procurando no producir espuma hasta la total disolución. No agitar.
8. 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.
9. Retirar el ensamblaje filtro-aguja y administrar lentamente por vía intravenosa utilizando la aguja mariposa suministrada a una velocidad de 3 ml/min.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instituto Grifols, S.A.
C/ Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Factor IX Grifols, Nº de Reg. 65916

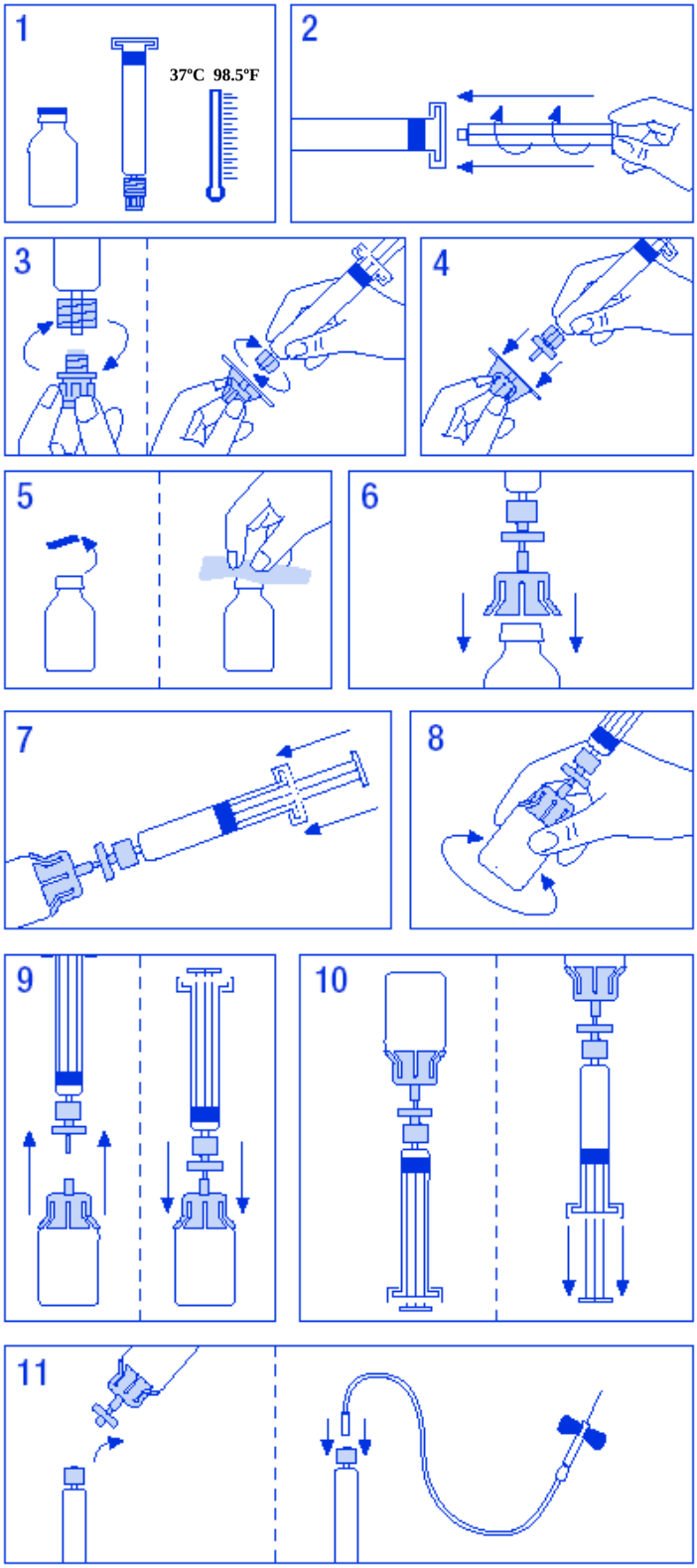
9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Autorización: 17 Febrero 2004

Renovación: 17 Febrero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Texto revisado: Marzo 2010

La información detallada en este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Esquema de reconstitución para el disolvente en jeringas