



La presentación comercial correspondiente contiene factor IX humano purificado de la coagulación, que se obtiene a partir del fraccionamiento del plasma humano.

USO CLÍNICO

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX). Sin restricción de edad (**A**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Posología en Pediatría

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización e importancia de la hemorragia y del cuadro clínico del paciente. El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI). La actividad plasmática de factor IX se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales por decilitro (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma). La actividad de una UI de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX contenido en un ml de plasma humano normal.

El cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en la observación empírica de que 1 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal incrementa la actividad plasmática de factor IX aproximadamente en un 1% sobre la actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX [\% o UI/dl]} \times 1,0^*$$

*Recíproco de la recuperación observada.

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

En los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor IX no deberá ser inferior al nivel plasmático de actividad que se indica (en porcentaje del valor normal o UI/dl), durante el período correspondiente:

Inyección intravenosa en bolo		
Tipo de hemorragia/tipo de cirugía	Nivel de factor IX requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)

Hemorragias		
Hemartrosis precoz y sangrado muscular u oral	20-40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa y hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
Hemorragias con riesgo vital	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que el riesgo desaparezca
Hemorragia menor espontánea, profilaxis (por ejemplo, magulladuras, cortes/rasguños, hemorragia articular sin complicaciones)	15-30	Dosis de carga de 20-30 UI/kg una vez, y repetir en 24 h si es necesario. Duración: una vez, repetir si es necesario
Cirugía		
Menor o moderada (por ejemplo, epistaxis, hemorragia orofaríngea, extracciones dentales, hematuria)	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización. Se ha descrito su administración durante 2-7 días
Mayor (por ejemplo, hemorragias articulares y musculares [especialmente los músculos grandes], hemorragia intracraneal o intraperitoneal), trauma mayor o profilaxis quirúrgica	80-100 (pre- y posoperatorio) Otras fuentes: desde 25-50	Ficha técnica: repetir la perfusión cada 8-24 horas, hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener un nivel de actividad de factor IX de 30 a 60% (UI/dl)

Perfusión continua en cirugía	
Niveles de factor IX necesarios para alcanzar la hemostasia	40-100% (o UI/dl)

Dosis de carga inicial para conseguir el nivel deseado	Dosis única en bolo de 90 UI por kg p.c. (rango 75-100 UI kg p.c.), o guía de dosificación según farmacocinética
Frecuencia de dosificación	Perfusión intravenosa continua, dependiendo del aclaramiento y de los niveles de factor IX medidos
Duración del tratamiento	Durante 5 días. La continuación del tratamiento puede ser necesaria, dependiendo del tipo de cirugía.

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son 20 a 40 UI de factor IX por kilo de peso corporal cada 3 o 4 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas o acortar los intervalos entre administraciones.

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

En los pacientes deberá controlarse, el desarrollo de inhibidores del factor IX. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor IX esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deberá realizarse una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor IX. En pacientes con títulos altos de inhibidores, la terapia con factor IX puede ser no efectiva, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Administración:

La preparación del inyectable debe llevarse a cabo a temperatura ambiente o corporal. El factor IX debe ser administrado por vía intravenosa lenta, para observar al paciente por si se presenta una reacción inmediata. Si se produce una reacción de la que se piense que pueda estar relacionada con la administración debe disminuirse la velocidad de perfusión o bien interrumpirse la perfusión.

- Inyección intravenosa en bolo: inyectar lentamente por vía intravenosa a una velocidad confortable para el paciente (máx. 2 ml/minuto).
- Perfusión continua: la seguridad y eficacia de la perfusión continua en niños no han sido estudiadas. Sólo debe considerarse, si los datos farmacocinéticos prequirúrgicos (por ejemplo, incremento de la recuperación y aclaramiento) se obtuvieron a partir de la dosis calculada, y los niveles perioperativos deben ser controlados cuidadosamente.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo y a cualquier excipiente del preparado.
- Hipersensibilidad conocida a la proteína murina.

- Alto riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada.

PRECAUCIONES

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Si se presentan síntomas precoces de reacciones de hipersensibilidad, debe interrumpirse inmediatamente la administración del producto y comunicarlo a su médico.

Tras tratamiento repetido con preparados de factor IX de la coagulación humano, los pacientes deben ser controlados respecto al desarrollo de anticuerpos contra el factor IX (inhibidores), que deben cuantificarse en Unidades Bethesda, usando un método biológico apropiado. Existen una correlación entre la aparición de inhibidores del factor IX y reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deberán ser controlados acerca de la presencia de inhibidores.

El factor IX (Mononine) contiene hasta 20,4 mg de sodio por 1000 UI, esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que observan una dieta controlada respecto al contenido de sodio.

El uso de concentrados de complejos del factor IX ha estado, históricamente, asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, y aun siendo el riesgo más elevado en productos de baja pureza, el uso de productos que contienen factor IX puede ser potencialmente arriesgado en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID). Cuando se administra este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de accidentes tromboembólicos o CID, el seguimiento clínico para la detección de signos precoces de trombosis y coagulopatía de consumo debe iniciarse usando un método de análisis biológico apropiado, evaluándose el beneficio-riesgo.

No existen datos de eficacia y seguridad para la perfusión continua en niños, en particular se desconoce el potencial para desarrollar inhibidores.

Seguridad vírica:

Los fabricantes de estos productos incluirán en el proceso de producción, etapas para eliminar o inactivar virus. En pacientes tratados repetidamente con derivados plasmáticos que contengan factor IX, debe, en general, considerarse la vacunación contra la hepatitis A y B.

Se recomienda encarecidamente que se anote el nombre del producto y el número del lote del producto, a fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto administrado.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en niños. Se describen sólo las de relevancia clínica; para el resto, consultar ficha técnica. Sus frecuencias no están establecidas.

- Trastornos vasculares: existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos, siendo el riesgo más elevado en productos de baja pureza.
- Trastornos del sistema inmunitario: en raras ocasiones se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor (irritación) o flebitis en el lugar de la inyección/perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada,

cefalea, habones, hipotensión, somnolencia, náuseas, desasosiego, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, disnea).

- Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes del factor IX (inhibidores). La aparición de estos inhibidores se manifiesta como una respuesta clínica insuficiente.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se conocen interacciones del factor IX de la coagulación humano con otros medicamentos.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades: este producto no debe mezclarse con otros medicamentos ni fluidos. Debe administrarse sin diluir.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>, en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).