

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	octanate® 1000 UI (Factor VIII de coagulación humano).
Forma farmacéutica:	Polvo para solución inyectable IV.
Fortaleza:	1000 UI de factor VIII de la coagulación humano por vial para ser reconstituido con 10 mL de agua para inyección.
Presentación:	Estuche con un bulbo de vidrio conteniendo 1000 UI de factor VIII de la coagulación humano. Estuche conteniendo: Un bulbo de vidrio con 10 mL de agua para inyección. Una jeringuilla desechable. Un set o equipo de transferencia (una aguja de doble punta y un filtro de aguja para inyección). Un equipo de micro-infusión (mariposa). Dos apósitos con alcohol.
Titular del Registro Sanitario, país:	Octapharma AG, Lachen, Suiza
Fabricante, país:	1. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H., Viena, Austria. <i>Procesamiento del plasma para la obtención de productos intermedios.</i> <i>Formulación, producto terminado, etiquetado, envase y empaque.</i> 2. Octapharma S.A, Lingolsheim, Francia. <i>Procesamiento del plasma para la obtención de productos intermedios.</i> <i>Formulación, producto terminado, etiquetado y envase.</i> 3. Octapharma AB, Estocolmo, Suecia. <i>Procesamiento del plasma para la obtención de productos intermedios.</i> <i>Formulación, producto terminado, etiquetado, envase y empaque.</i> 4. Octapharma Produktionsgesellschaft Deutschland

m.b.H., Springe, Alemania.

Procesamiento del plasma para obtención de crio-precipitado.

5. Octapharma G.m.b.H, Dessau, Alemania.

Etiquetado y empaque.

Número de Registro Sanitario: B-17-067-B02.

Fecha de Inscripción: 8 de mayo de 2017.

Composición:

Cada bulbo de polvo contiene:

Factor VIII de la coagulación humano	1000 UI
--------------------------------------	---------

Cada bulbo de disolvente contiene:

Agua para inyección	10,0 mL
---------------------	---------

Plazo de validez: Producto sin reconstituir: 36 meses.
Producto reconstituido: 6 horas.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento y profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (déficit congénito o adquirido de FVIII), incluyendo los pacientes tratados previamente (PTPs), los pacientes no tratados previamente (PUPs) y los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores y menores, y para el tratamiento del desarrollo de inhibidores mediante la Inducción de la Tolerancia Inmune (ITI).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones:

El producto octanate® 1000 UI no debe ser mezclado con otros medicamentos. Se recomienda utilizar el equipo de inyección / infusión que se adjunta en el envase.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Al igual que cualquier medicamento que contenga proteínas y sea administrado por vía intravenosa, puede producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor VIII. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. Si se presentan estos síntomas, se recomienda suspender el uso del producto inmediatamente y contactar con su médico.

En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar de shock.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida del tratamiento en pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades

Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando el ensayo modificado.

El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII anti- hemofílico, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con factor VIII de la coagulación humana deben ser controlados cuidadosamente para el desarrollo de anticuerpos inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Existen reportes de casos en la literatura que muestran una relación entre la aparición de un inhibidor del factor VIII y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, si se produce una reacción alérgica, el paciente debe ser examinado para detectar la presencia de un inhibidor. Los pacientes con inhibidores del factor VIII pueden correr un mayor riesgo de anafilaxis con el posterior tratamiento con factor VIII. Por consiguiente, la primera administración del factor VIII debe realizarse según el criterio del médico tratante, bajo supervisión médica y donde se brinde una adecuada atención médica para las reacciones alérgicas.

Medidas estandarizadas para prevenir las infecciones causadas por el uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humano incluyen: la selección de los donantes, el pesquaje de las donaciones individuales y las mezclas de plasma para los marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto se aplica también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y el VHC, y para los virus no encapsulados como el VHA. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o con aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, en la anemia hemolítica).

Para los pacientes que reciben de forma regular / repetida productos del factor VIII derivados del plasma humano se les recomienda una vacunación apropiada (con vacunas de hepatitis A y B).

Se recomienda que cada vez que se administre octanate® 1000 UI, registre el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto, para referencias futuras, en caso necesario.

Efectos indeseables:

Se han observado con poca frecuencia hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria, cefalea, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias), y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

- En raras ocasiones se ha observado fiebre.
- Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos (inhibidores) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

En un análisis interino del ensayo clínico en curso AVI-403, 4 de cada 39 (10.3 %) pacientes no tratados previamente con octanate® 1000 UI desarrollaron inhibidores. La detección de inhibidores con un título por encima de 5 UB se produjo a los 3, 6 y 19 días de exposición en 3 pacientes tratados bajo demanda. Otro paciente no tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio con un título del inhibidor bajo de 2.1 UB a los 48 días de exposición. Dos de ellos se sometieron a ITI para

tratar de erradicar los inhibidores; en el otro paciente el inhibidor desapareció de forma autónoma sin modificar la continuidad de su tratamiento bajo demanda. En 35 pacientes no tratados previamente, la actividad inicial de FVIII fue de 1 % y 4 pacientes no tratados previamente presentaron una actividad de FVIII: C de 2 %. Se planificó que todos los pacientes no tratados previamente se trataran bajo demanda. Durante el estudio, 12 pacientes no tratados previamente se sometieron a 14 procedimientos quirúrgicos. La edad promedio en la primera exposición fue de 7 meses (rango de 3 días a 67 meses). En los ensayos clínicos, el número medio de días de exposición fue de 100 (rango 1 - 553). Treinta y cuatro de los 39 pacientes tenían más de 20 días de exposición.

<u>Sistema de Clasificación de Órganos</u>	<u>Raros</u>	<u>Muy raros</u>
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Shock anafiláctico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	
Investigaciones	Anticuerpos del Factor VIII en	

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$).

Muy raros ($< 1/10,000$), incluyendo casos aislados.

Posología y modo de administración:

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

La posología y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades administradas del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) las cuales están relacionadas con el estándar actual de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (respecto al plasma humano normal) o en unidades internacionales (respecto a un Estándar Internacional para factor VIII en plasma).

Una unidad internacional (UI) de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un mL de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida del factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII plasmático en un 1,5 % - 2 % de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades necesarias} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento del factor VIII deseado (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,5$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración debe estar siempre en concordancia a la efectividad clínica en el paciente individual.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos la actividad del factor VIII no debe descender por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de normal) dentro del período correspondiente.

La siguiente tabla se puede usar como una guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel necesario de factor VIII (%)	Frecuencia de la dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia:		
Hemartrosis temprana, hemorragia muscular o hemorragia oral.	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que los episodios hemorrágicos según lo indicado por el dolor se resuelvan o se alcance la cicatrización.
Hemartrosis más amplia, hemorragia muscular o hematoma.	30 - 60	Infusión repetida cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital.	60 - 100	Infusión repetida cada 8 a 24 horas hasta que se supere el peligro.
Cirugía:		
<i>Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, como mínimo 1 día, hasta que se alcance la cicatrización
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y post-operatorio)	Infusión repetida cada 8-24 horas hasta una adecuada cicatrización de la herida, seguida de una terapia como mínimo durante 7 días para mantener una actividad del F VIII del 30% al 60%.

Durante el curso del tratamiento se aconseja una determinación adecuada de los niveles del factor VIII para orientar acerca de la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las infusiones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un monitoreo preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de la coagulación (actividad del factor VIII del plasma). Los pacientes pueden presentar una respuesta individual variable al factor VIII alcanzando diferentes niveles para la recuperación *in vivo* y evidenciando diferentes vidas medias.

Para la profilaxis a largo plazo de hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, la dosis usual es de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

Un ensayo clínico realizado con 15 pacientes de 6 años de edad o menos, no identificó ningún requerimiento especial de dosis en niños.

Los pacientes tratados con el factor VIII de la coagulación humano deben ser monitoreados cuidadosamente respecto al desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII, mediante observaciones clínicas y pruebas apropiadas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del factor VIII o si no se controla la hemorragia con una dosificación adecuada, debe realizarse un ensayo para determinar si hay un inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidores, la terapia con el factor VIII puede no ser efectiva y deben considerarse otras opciones terapéuticas. Estas terapias deben estar dirigidas por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia. Ver también advertencias especiales.

Se encuentran disponibles los datos provisionales de un estudio en curso iniciado por un investigador para documentar sistemáticamente a los pacientes sometidos a la terapia de ITI con octanate® 1000 UI. El régimen de dosificación de octanate® 1000 UI se encuentra bajo la dirección del centro de tratamiento establecido para cada individuo. Los pacientes con baja respuesta (inhibidores < 5 UB) generalmente reciben 50 -100 UI de FVIII/kg al día, o cada dos días, y los pacientes con alta respuesta (inhibidores ≥ 5 UB) 100 - 150 UI/kg cada 12 horas. Los títulos del inhibidor se miden hasta dos veces por semana durante los primeros 3 meses y posteriormente una vez por 3 meses mediante la

visita programada al centro de tratamiento mientras dura la terapia. Durante 36 meses, los resultados de la terapia ITI se determinan de acuerdo con 3 criterios secuenciales, incluyendo el título del inhibidor (> 0.6 UB para ≥ 2 determinaciones consecutivas), la recuperación (≥ 66 % en el 1.5 % por UI/kg para ≥ 2 determinaciones consecutivas) y la vida media ($t_{1/2}$ del FVIII ≥ 6 horas). Los datos de 41 pacientes inscritos al efectuar el segundo análisis interino de este estudio en curso, muestran que 19 pacientes han completado el estudio (es decir, han sido tolerantes, han llegado a los 36 meses, o han sido retirados por el investigador). De ellos, 15 (78.9 %) han tolerado con éxito el tratamiento, 1 (5.3 %) logró una respuesta parcial y 3 (15.8 %) fracasaron.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No existen interacciones de productos de factor VIII de la coagulación humano con otros medicamentos.

Uso en embarazo y lactancia:

No se han realizado estudios de reproducción en animales con el factor VIII. Debido a que son raros los casos de mujeres con hemofilia A, no se dispone de experiencia sobre la utilización del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor VIII debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han reportado hasta la fecha.

Sobredosis:

No se han registrado síntomas de sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de la coagulación sanguínea. Código ATC: B02BD02

El complejo factor VIII / von Willebrand está formado por dos moléculas (FVIII y FvW) con distintas funciones fisiológicas. Cuando se administra a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand en la circulación del paciente.

El factor VIII activado actúa como cofactor para el factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. A continuación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, produciendo la formación del coágulo.

La hemofilia A es una enfermedad hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo, debida a niveles disminuidos de factor VIII: C y da lugar de forma espontánea o como consecuencia de un trauma accidental o quirúrgico, a hemorragias abundantes en articulaciones, músculos u órganos internos.

Con la terapia de sustitución se aumentan los niveles plasmáticos del factor VIII, de manera que temporalmente, se rectifica la deficiencia del factor y se corrige la tendencia hemorrágica.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El factor VIII de la coagulación de plasma humano (a partir del concentrado) es un componente normal del plasma humano y actúa como el factor VIII endógeno. Después de la inyección del producto, aproximadamente de dos tercios a tres cuartos del factor VIII permanecen en la circulación. El nivel de actividad del factor VIII alcanzado en plasma debe situarse entre el 80 % y el 120 % de la actividad del factor VIII esperada.

La actividad del factor VIII plasmático disminuye de modo exponencial en dos fases. En la fase inicial, la distribución ente los compartimentos intravascular y otros (fluidos corporales) tiene lugar con una vida media de eliminación del plasma de 3 a 6 horas. En la siguiente fase, más lenta, (la cual probablemente refleja el consumo del factor VIII) la vida media varía entre 8 y 20 horas, con una media de 12 horas. Esta corresponde con la vida media biológica real.

Para octanate® 1000 UI se obtuvieron los siguientes resultados en dos estudios farmacocinéticos con 10 y 14 pacientes hemofílicos A, respectivamente:

	Recuperación (% x UI ⁻¹ x kg)	AUC* _{norm} (% x h x UI ⁻¹ x kg)	Vida media (h)	MRT** (h)	Aclaramiento (ml x h ⁻¹ x kg)
Estudio 1 n = 10 Media ± DE***	2,4 ± 0,36	45,5 ± 17,2	14,3 ± 4,01	19,6 ± 6,05	2,6 ± 1,21
Estudio 2 n = 14 Media ± DE***	2,4 ± 0,25	33,4 ± 8,50	12,6 ± 3,03	16,6 ± 3,73	3,2 ± 0,88

*AUC: Área bajo la curva

**RMT: Tiempo medio de residencia

***DE: Desviación estándar

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos toxicológicos disponibles para el tri-n-butilfosfato (TNBP) y polisorbato 80 (tween 80), reactivos utilizados en el método solvente / detergente (SD) de inactivación viral durante la fabricación de octanate® 1000 UI, (aunque son limitados para este último), indican que es poco probable la ocurrencia de efectos adversos en las exposiciones humanas previstas.

Incluso en muchas ocasiones, la dosis recomendada en humanos por kilogramo de peso corporal de estos reactivos no muestra efectos tóxicos en los animales de laboratorio. No se observó potencial mutagénico para ninguna de las dos sustancias.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente y desechar el remanente.

Instrucciones para la reconstitución

1. Atemperar a temperatura ambiente el disolvente (agua para inyectables) y el concentrado en los viales cerrados. Debe mantenerse esta temperatura durante la reconstitución. Si para atemperar se utiliza un baño de agua, se debe prestar atención para evitar que el agua entre en contacto con los tapones de goma o con las cápsulas de los viales. La temperatura del baño no debe exceder de los 37 °C.
2. Retirar las cápsulas del vial de concentrado y del vial de agua y limpiar los tapones de goma con los apósitos de alcohol.
3. Retirar la tapa protectora de la punta más corta de la aguja de doble punta, asegurándose de no tocar la punta expuesta de la aguja. A continuación perforar el centro del tapón de goma del vial de agua con la aguja sostenida verticalmente. Para extraer completamente el líquido del vial de agua, la aguja debe ser introducida en el tapón de goma de tal forma que solamente penetre el tapón y sea visible en el vial.

4. Retirar la tapa protectora del extremo largo de la aguja de doble punta asegurándose de no tocar la punta expuesta de la aguja. Sujetar el vial de agua boca abajo por encima del vial de concentrado y perforar con la aguja rápidamente el centro del tapón de goma del vial de concentrado. El vacío dentro del vial de concentrado succiona el agua.

5. Retirar la aguja de doble punta con el vial de agua vacío del vial de concentrado, a continuación rotar lentamente el vial de concentrado hasta que éste se disuelva completamente. El producto octanate® 1000 UI se disuelve rápidamente a temperatura ambiente, formando una solución transparente. El tiempo de reconstitución es inferior a 10 minutos a temperatura ambiente.

Después de la reconstitución con el disolvente suministrado, octanate® 1000 UI se administra por vía intravenosa. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones turbias o con depósitos. Los medicamentos reconstituidos deben ser inspeccionados visualmente para detectar posibles partículas y decoloración antes de su administración. La solución de reconstitución debe utilizarse inmediatamente y sólo en una ocasión.

Instrucciones para la inyección

Como medida de precaución, el pulso de los pacientes debe ser determinado antes y durante la inyección del factor VIII. Si hay un incremento marcado del pulso debe ser reducida la velocidad de inyección o debe ser interrumpida la administración.

1. Después de haber reconstituido el concentrado en la forma descrita anteriormente, retirar la tapa protectora de la aguja filtro y perforar el tapón de goma del vial de concentrado.
2. Retirar la cápsula de la aguja filtro y acoplar la jeringa.
3. Situar el vial con la jeringa acoplada boca abajo y arrastrar la solución dentro de la jeringa.
4. Desinfectar la zona de inyección con un apósito de alcohol.
5. Retirar la aguja filtro de la jeringa y acoplar la aguja de inyección en la jeringa.
6. Inyectar la solución por vía intravenosa a una velocidad lenta de 2 - 3 mL por minuto.

Los pacientes que utilizan más de un vial de concentrado de octanate® 1000 UI pueden utilizar la misma aguja de inyección y la misma jeringa, pero la aguja filtro es para un solo uso. Utilizar siempre una aguja filtro al transferir la solución a una jeringa. Todo producto sin utilizar o material sobrante deberá procesarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2017-11-29.