



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	OCTANINE F® (Factor IX de la coagulación sanguínea humano)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IV
Fortaleza:	100 UI/mL
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 500 UI o 1 000 UI de polvo liofilizado más 1 estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 5.0 mL o 10.0 mL de disolvente, 1 jeringuilla de polipropileno desechable, 1 set o equipo de transferencia (1 aguja de doble punta de acero inoxidable y 1 aguja con filtro de poliéster), 1 equipo de micro-infusión (mariposa) y 2 apósitos con alcohol.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	OCTAPHARMA AG, Lachen, Suiza
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	<ol style="list-style-type: none">OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES M.B.H., Viena, Austria. Procesamiento de plasma humano para la obtención del ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.OCTAPHARMA S.A.S., Lingolsheim, Francia. Procesamiento de plasma humano para la obtención del ingrediente farmacéutico activo. Formulación, llenado, liofilizado e inspección visual.OCTAPHARMA DESSAU GMBH, Dessau, Alemania. Inspección visual, etiquetado y empaque.SOLUPHARM GMBH, Melsungen, Alemania. Disolvente
Número de Registro Sanitario:	B-13-207-B02.
Fecha de Inscripción:	2 de diciembre de 2013.

Composición:	Cada bulbo de polvo liofilizado de 500 UI o 1 000 UI contiene: Factor IX de la coagulación sanguínea humano 500 UI o 1 000 UI PhEur. 9 Cada bulbo con 5 mL ó 10 mL de disolvente contiene: Agua para inyección 5,0 mL ó 10,0 mL PhEur. 9
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reducción de trombocitos relacionada con alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina tipo II).

Precauciones:

Ver "Advertencias especiales y precauciones de uso".

Advertencias especiales y precauciones para su uso:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OCTANINE F. El producto contiene trazas de proteínas humanas además del factor IX y la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe advertir a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para shock.

Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos del factor IX de coagulación humano, se debe controlar a los pacientes para detectar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que se deben cuantificar en Unidades Bethesda (UB) usando las pruebas biológicas adecuadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para detectar la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos del factor IX, las administraciones iniciales de factor IX deben, a juicio del facultativo, realizarse bajo supervisión médica donde se pueda brindar la atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se debe iniciar la vigilancia clínica de signos tempranos de coagulopatía trombótica y de consumo con pruebas biológicas adecuadas cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el postoperatorio, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos de coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE F debe sopesarse frente al riesgo de sufrir estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación viral. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de la sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la hepatitis C (HCV), y para el virus no envuelto de la hepatitis A (HAV).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra los virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben de forma regular/repetida concentrados del factor IX derivados del plasma humano.

Pacientes con dieta controlada en sodio

Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 frasco de OCTANINE F 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 frasco de OCTANINE F 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Se debe tener en cuenta en pacientes con dieta controlada en sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican en adultos y en niños.

Efectos indeseables:

Raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, ansiedad, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia grave y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado síndrome nefrótico tras intentar inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B e inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si ocurren tales inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de ellos 6 pacientes no habían sido tratados previamente y tenían una mediana del número de días de exposición a OCTANINE F de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 UB al inicio del estudio. No se observó ningún inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos tras la administración de productos del factor IX, con un mayor riesgo para las preparaciones de baja pureza.

El uso de productos del factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar.

El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con este tipo de reacciones adversas.

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

MedDRA Clasificación por Órganos y Sistemas Estándar	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Shock anafiláctico
Trastornos vasculares	-	Evento tromboembólico *
Trastornos renales y urinarios	-	Síndrome nefrótico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	Trombocitopenia inducida por heparina Pirexia
Investigaciones	-	Anticuerpos frente al factor IX positivos

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE F, en raras ocasiones se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100.000/ μ l o el 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II). En pacientes sin hipersensibilidad previa a la heparina, esta disminución de trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después de iniciarse el tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede aparecer unas horas después del tratamiento.

Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada de, o dar lugar a, trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno grave de la coagulación (coagulopatía de consumo), necrosis cutánea en el área de la inyección, hemorragia similar a la picadura de pulga (hemorragias petequiales), púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones con OCTANINE F deben interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no utilice en el futuro ningún medicamento que contenga heparina. Debido a que este efecto inducido por la heparina sobre las plaquetas sanguíneas se produce con poca frecuencia, el recuento de plaquetas sanguíneas del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean las mismas que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Permite el seguimiento continuado de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción a través del sistema nacional de notificación.

Posología y modo de administración:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor IX, de la localización y extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. La actividad plasmática del 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 el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el dato empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor IX en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0.8$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a lograr la eficacia clínica en cada caso individual.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente.

La siguiente tabla puede servir de guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la 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 resolver el episodio de sangrado manifestado por el dolor o lograr la curación.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir perfusión 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 perfusión cada 8 - 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
<i>Cirugía menor</i> incluye extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la cicatrización.

<i>Cirugía mayor</i>	80 – 100 (pre y/ postoperatorio)	Repetir perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener la actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).
----------------------	----------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Perfusión continua

No se dispone de suficientes datos para recomendar la perfusión continua de OCTANINE F en procedimientos quirúrgicos.

Población pediátrica

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la mediana de la dosis administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

Forma de administración

Uso por vía intravenosa.

Se recomienda no administrar más de 2 - 3 ml por minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Interacciones con otros medicamentos o productos biológicos y otras formas de interacción:

No se han notificado interacciones de productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con el factor IX. Debido a la rara aparición de hemofilia B en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso del factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor IX debe usarse durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

OCTANINE F no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Sobredosis:

No se han notificado casos de sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: B02BD04

B: sangre y órganos hematopoyéticos, B02: antihemorrágicos, B02B: vitamina K y otros hemostáticos, B02BD: factores de coagulación de la sangre, B02BD04: factor IX de la coagulación.

El factor IX es una glicoproteína de cadena sencilla con una masa molecular de unos 68.000 Dalton. Es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K y se sintetiza en el hígado. 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 al factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Luego, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo.

La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo, debido a la disminución de los niveles del factor IX y provoca un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Con la terapia de sustitución, los niveles plasmáticos del factor IX aumentan, corrección temporal del déficit del factor y la tendencia al sangrado.

Población pediátrica

Se realizó un estudio en 25 niños menores de 6 años. De ellos, 6 pacientes no fueron tratados previamente. Se investigó la recuperación tras la administración de >25 UI de OCTANINE F/kg de peso corporal durante los 3 primeros meses de tratamiento y después de 12 a 24 meses. La recuperación incremental (media geométrica \pm s.d., ensayo de una etapa, potencia real) s 9 ± 1.3 %/UI/kg en la 1ra y la 2da evaluación, respectivamente.

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

En un estudio farmacocinético con 13 pacientes con hemofilia B mayores de 12 años (edad media 28 años, intervalo 12 - 61 años) se obtuvieron los siguientes valores con OCTANINE F®.

N = 13	Mediana	Media	SD*	Mínimo	Máximo
Recuperación incremental (IU x dL ⁻¹ x IU ⁻¹ x kg)	1.2	1.3	0.5	0.8	2.4
AUC*norm (IU x dL ⁻¹ x h x IU ⁻¹ x kg)	32.4	37.7	13.0	24.5	64.0
Semivida (h)	27.8	29.1	5.2	22.0	36.8
MRT*(h)	39.4	40.0	7.3	30.2	51.6
Aclaramiento (mL x h ⁻¹ x kg)	3.1	2.9	0.9	1.6	4.1

*AUC: área bajo la curva.

*MRT: tiempo medio de residencia.

*SD: desviación estándar.

También se analizó el incremento de la recuperación en un segundo estudio. El meta-análisis de todas las evaluaciones de la recuperación (n = 19) dio como resultado una recuperación de aproximadamente $1 \text{ IU} \times \text{dL}^{-1} \times \text{IU}^{-1} \times \text{kg}$. No hubo diferencia en el incremento de la recuperación cuando se estudió después de tres y seis meses de tratamiento.

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

Durante el procedimiento descrito a continuación se debe mantener la esterilidad.

No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta y en el estuche.

El producto se reconstituye rápidamente a temperatura ambiente. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones turbias o con precipitados.

Instrucciones para la reconstitución

1. Atemperar el disolvente (agua para preparaciones inyectables) y el concentrado en los frascos hasta alcanzar la temperatura ambiente. Durante la reconstitución debe mantenerse esta temperatura. Si se utiliza un baño de agua para atemperar, hay que procurar evitar que el agua entre en contacto con los tapones de goma o las cápsulas de los frascos. La temperatura del baño de agua no debe superar los 37 °C.
2. Retirar las cápsulas de los frascos de concentrado y el frasco de agua y limpiar los tapones de goma con un apósito con alcohol.
3. Retirar la cubierta protectora del extremo corto de la aguja de doble punta, asegurándose que no toque la punta expuesta de la aguja. Luego perforar el centro del tapón de goma del frasco de agua manteniéndolo en posición vertical.

Para extraer todo el líquido del frasco de agua hay que introducir la aguja en el tapón de goma, de tal manera que penetre en el tapón y se pueda ver en el interior del frasco.

4. Retirar la cubierta protectora del otro extremo largo de la aguja de doble punta, con cuidado de que no toque la punta expuesta de la aguja. Mantener el frasco de agua boca abajo por encima del frasco de concentrado colocado en posición vertical e insertar rápidamente el centro del tapón de goma del frasco de concentrado con el extremo largo de la aguja. El vacío del interior del frasco de concentrado succiona el agua.

5. Extraer la aguja de doble punta con el frasco de agua vacío del frasco de concentrado, luego mezclar suavemente el frasco de concentrado hasta que el concentrado esté completamente disuelto. OCTANINE F® se disuelve rápidamente a temperatura ambiente en una solución transparente.

Inspeccionar visualmente la solución reconstituida para comprobar ausencia de partículas y la decoloración antes de inyectarla.

No utilizar si el concentrado no puede disolverse completamente o se forma un agregado.

La solución reconstituida debe utilizarse en una sola ocasión.

Instrucciones para la inyección

Como medida de precaución, debe controlarse el pulso del paciente antes y durante la inyección del factor IX. Si el ritmo del pulso aumenta mucho, debe reducirse la velocidad de inyección o interrumpir la administración.

1. Una vez reconstituido el concentrado de la manera descrita anteriormente, retirar la cubierta protectora de la aguja con filtro y perforar el tapón de goma del frasco de concentrado.
2. Retirar la cápsula de la aguja con filtro e insertar la jeringuilla.
3. Poner boca abajo el frasco con la jeringuilla insertada y aspirar la solución al interior de la jeringuilla.
4. Desinfectar la zona destinada a la inyección con un apósito con alcohol.
5. Extraer la aguja filtro de la jeringuilla e insertar la aguja mariposa para la infusión a la jeringuilla en su lugar.
6. Insertar la aguja en la mariposa para infusión dentro de la vena seleccionada.
7. Si se ha utilizado un torniquete para hacer que la vena sea más visible, debe liberarse antes de comenzar a inyectar el factor IX. Monitorizar el pulso de los pacientes antes y durante la inyección.
8. Inyectar la solución por vía intravenosa a una velocidad lenta de 2 - 3 mL por minuto.

Si usa más de un frasco de concentrado de OCTANINE F® para un tratamiento, puede usar la misma aguja en mariposa para la infusión y la misma jeringuilla. Utilizar solo el equipo de inyección que se proporciona. El uso de otro equipo de inyección / infusión puede causar riesgos adicionales y el fracaso del tratamiento.

Todo producto o material no utilizado debe eliminarse correctamente de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2025-01-28