

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 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 (una aguja de doble punta de acero inoxidable y una 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(es) del producto, ciudad(es), país(es):

1. OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES M.B.H.,
Viena, Austria.
Procesamiento de plasma humano para la obtención del ingrediente farmacéutico activo.
Producto terminado.
2. OCTAPHARMA S.A.S., Lingolsheim, Francia.
Procesamiento de plasma humano para la obtención del ingrediente farmacéutico activo.
Formulación, llenado, liofilizado e inspección visual.
3. OCTAPHARMA DESSAU GMBH, Dessau, Alemania.
Inspección visual, etiquetado y empaque.
4. 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

Heparina,

Clorhidrato de lisina,

Clorhidrato de arginina

Cada bulbo con 5 mL ó 10 mL de disolvente contiene:

Agua para inyección 5 mL ó 10 mL

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 de uso:

Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OCTANINE F®.

El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y heparina, no administrar en pacientes con hipersensibilidad a la heparina. Puede producir reacciones alérgicas y afectar la coagulación sanguínea.

Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

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

Inhibidores

Después del tratamiento repetido con productos del factor IX de coagulación humano, los pacientes deben ser controlados para detectar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) utilizando pruebas biológicas adecuadas.

Se han publicado informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan 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 en las siguientes exposiciones al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con productos del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX deben, según el criterio del médico tratante, realizarse bajo la supervisión médica para poder aplicar el tratamiento médico adecuado en caso de reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboticas, se debe iniciar una vigilancia clínica para detectar los signos iniciales de coagulopatía trombotica y de consumo con pruebas biológicas adecuadas cuando se administra este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el post-operatorio, a recién nacidos, o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, debe sopesarse el beneficio del tratamiento con OCTANINE F® frente al riesgo de sufrir estas complicaciones.

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 las infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el área del catéter.

Agentes transmisibles

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de los donantes, el análisis de las donaciones individuales y los *pool* de plasma para marcadores específicos de la infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas 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 frente a los virus no envueltos, tales 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, la anemia hemolítica).

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

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre OCTANINE F® a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Pacientes con dietas controladas en sodio

Este medicamento contiene hasta 3 mmol (o 69 mg) de sodio en 1 frasco de OCTANINE F® 250 UI o 500 UI y hasta 6 mmol (o 138 mg) de sodio en 1 frasco de OCTANINE F® 1000 UI por dosis.

Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones mencionadas se aplican tanto a adultos como a niños.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de infusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, cefaleas, urticaria, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) y, en algunos casos, pueden evolucionar a anafilaxia grave (incluido shock). En

algunos casos, estas reacciones han progresado a una anafilaxia grave, y se han producido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se han informado casos de síndrome nefrótico después de intentar inducir la inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B que presentan inhibidores del factor IX y un historial de reacciones alérgicas.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen estos inhibidores, la enfermedad se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales 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 fueron tratados previamente y tuvieron una mediana del número de días de exposición a OCTANINE F® de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidores del factor IX de <0,4 BU al inicio del estudio. No se observó algún inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de 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 del miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. El uso de medicamentos del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con estas reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Términos Preferentes).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con 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 ($< 1/10.000$ y 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 la heparina Pirexia
Exploraciones complementarias	-	Anticuerpos frente al factor IX positivos

*MedDRA término de bajo nivel (LLT)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE F®, en casos raros puede observarse una repentina reducción del recuento de plaquetas en sangre inducida por alergia, 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 en los trombocitos puede ocurrir 6–14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con una hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede producirse algunas horas después del tratamiento.

Esta forma grave de reducción de las plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastornos graves de la coagulación (coagulopatía de consumo), necrosis de la piel 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,

deben interrumpirse inmediatamente las inyecciones con OCTANINE F®. El paciente debe ser advertido de no utilizar en el futuro algún medicamento que contenga heparina. Debido a este efecto inducido por la heparina, que se produce con poca frecuencia en las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en la sangre de estos pacientes debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Posología y modo de administración:

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

Posología

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

El número de unidades administradas de factor IX 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 (respecto al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (respecto a un estándar internacional para el factor IX en el plasma).

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

En el tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida 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 del factor IX en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (%) (UI/dL) x 0,8

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración deben estar siempre 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 la actividad plasmática dada (expresada en % del normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugías.

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%)	Frecuencias (horas) de dosificación / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		

Hemartrosis temprana, hemorragia muscular o hemorragia oral	20 - 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico manifestado por el dolor se resuelva o hasta que se consiga la cicatrización.
Hemartrosis más amplia, hemorragia muscular o hematoma	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 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Menor, incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta que se consiga la cicatrización.
Mayor	80 – 100 (pre – post operatorio)	Repetir la infusión cada 8 – 24 horas hasta una adecuada cicatrización de la herida, seguida de tratamiento durante al menos otros 7 días para mantener la actividad de factor IX del 30 al 60 % (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo frente a las hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales 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 elevadas.

Infusión continua

No se disponen de datos suficientes para recomendar la infusión continua de OCTANINE F® en procedimientos quirúrgicos.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles plasmáticos del factor IX, para poder orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. En el caso particular de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad plasmática del factor IX). La respuesta individual de los pacientes al tratamiento con factor IX puede variar, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones.

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 de hemorragias, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

Modo de administración

OCTANINE F® debe administrarse por vía intravenosa. Se recomienda no administrar más de 2 - 3 mL por minuto.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se conocen interacciones de los productos de factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

Uso en embarazo y lactancia:

No se han realizado estudios de reproducción en animales con el factor IX. Debido a que son poco frecuentes los casos de mujeres con hemofilia B, no se dispone de datos sobre la utilización del factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor IX 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:

Código ATC: B02BD04.

Grupo farmacoterapéutico: 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 simple con una masa molecular de unos 68 000 Dalton. Es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K, que se sintetiza en el hígado. El factor IX es activado por el factor IXa en la vía de coagulación intrínseca, y por el complejo factor VII-factor tisular en la vía extrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa el factor X. Esto finalmente da como resultado la conversión de la protrombina, que luego convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo.

La hemofilia B es un trastorno sanguíneo hereditario ligado al sexo, debido a un descenso de los niveles de factor IX, que da como resultado un sangrado abundante en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien espontáneamente o como resultado de un trauma quirúrgico o accidental. Con la terapia de sustitución aumentan los niveles plasmáticos del factor IX, permitiendo de ese modo corregir temporalmente el déficit del factor y la tendencia al sangrado.

Se llevó a cabo un estudio en niños menores de 6 años, de ellos 6 pacientes no fueron tratados previamente, 13 fueron sometidos a menos de 50 días de exposición previa y 6 pacientes fueron expuestos previamente durante más de 50 días. Se investigó la recuperación después de administrarles < 25 UI de OCTANINE F® por kilogramo de peso durante los tres primeros meses del tratamiento y después de 12 - 24 meses. Se calculó el incremento de la recuperación (media trigonométrica ± desviación estándar, ensayo de una fase, potencial real) y resultó ser 0.8 ± 1.4 y 0.9 ± 1.3 %/UI/KF en la 1ª y en la 2ª evaluación, respectivamente. Estos resultados indican que durante el período estudiado, el incremento de la recuperación permanece estable en la población infantil.

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 $37 \text{ }^\circ\text{C}$.

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: 2019-12-03.