



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

- Nombre del producto:** **OCTAPLEX® 500 UI**
(Complejo protrombínico humano)
- Forma farmacéutica:** Polvo para solución inyectable para infusión IV.
- Presentación:** Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de polvo, 1 estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 20,0 mL de disolvente, 1 jeringuilla desechable, 1 kit de transferencia (1 aguja de doble punta y 1 filtro de aguja para inyección), 1 equipo de infusión y 2 apósitos con alcohol.
- Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:** OCTAPHARMA AG, Lachen, Suiza
- Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):**
1. OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA
PRODUKTIONSGES M.B.H., Viena, Austria.
Procesamiento del plasma para la obtención de productos intermedios.
Producto terminado.
 2. OCTAPHARMA S.A.S, Lingolsheim, Francia.
Procesamiento del plasma para la obtención de productos intermedios.
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-16- 205- B02.
- Fecha de Inscripción:** 9 de noviembre de 2016.
- Composición:**
- | | |
|-------------------------------------|--------------|
| Cada bulbo de polvo contiene: | |
| Factor de la coagulación humano II | 280 – 760 UI |
| Factor de la coagulación humano VII | 180 – 480 UI |
| Factor de la coagulación humano IX | 500 UI |
| Factor de la coagulación humano X | 360 – 600 UI |
| Proteína C | 260 – 620 UI |
| Proteína S | 240 – 640 UI |
| Heparina sódica (origen porcino) | |
| Citrato de sodio | |

Cada bulbo de disolvente contiene:

Agua para inyección

20,0 mL

Plazo de validez: 24 meses.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar.
Protégase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento y profilaxis perioperatoria de hemorragias en el déficit adquirido de los factores de coagulación del complejo de protrombina, tales como el déficit causado por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección del déficit.

Tratamiento y profilaxis perioperatoria de hemorragias en el déficit congénito de los factores de coagulación II y X dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone del producto de factor de coagulación específico purificado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los ingredientes farmacéuticos activos o a alguno de los excipientes.

Alergia conocida a la heparina o historia de trombocitopenia inducida por la heparina.

Precauciones:

Se recomienda utilizar el equipo de inyección/infusión que se adjunta en el envase.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Este tratamiento se realiza bajo la supervisión de un especialista con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, la inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), sólo debe utilizarse OCTAPLEX® si se requiere una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los casos de hemorragias mayores o cirugía de urgencia. En otros casos, suele ser suficiente la reducción de la dosis de los antagonistas de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes tratados con un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado de hipercoagulabilidad subyacente y la perfusión de concentrado del complejo de protrombina puede exacerbar esta situación. En el déficit congénito de cualquier factor dependiente de la vitamina K, se deberá utilizar un producto de factor de coagulación específico que esté disponible.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano se toman medidas estándar como la selección de los donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma y la inclusión de etapas en el proceso de producción eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se

administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros patógenos.

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

Se recomienda que cada vez que se administre OCTAPLEX® a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y esta información, así como la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban de forma regular/repetida productos del complejo de protrombina derivados del plasma humano.

Existe un riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada, cuando los pacientes con déficit congénito o adquirido se tratan con complejo de protrombina humana, sobre todo con las dosis repetidas. Se debe observar la posible aparición de signos o síntomas de coagulación intravascular o trombosis en pacientes tratados con complejo de protrombina humana. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, hay que llevar a cabo una estrecha monitorización cuando se administra complejo de protrombina humana a pacientes con antecedentes de enfermedades coronarias, a pacientes con enfermedades hepáticas, a pacientes en el pre o post-operatorio, a neonatos, o a pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo de estas complicaciones.

No se dispone de ningún dato acerca del uso de OCTAPLEX® en caso de hemorragia perinatal, debido a un déficit de vitamina K en el neonato.

En pacientes con una dieta controlada baja en sodio, debe tenerse en cuenta que OCTAPLEX®500 UI contiene 75 – 125mg de sodio por vial.

Efectos indeseables:

Trastornos del sistema inmunológico:

La terapia de reemplazo en raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) puede llevar a la formación de anticuerpos circulantes que inhiben uno o más factores del complejo de protrombina humana. Si se producen estos inhibidores, la condición se manifestará en sí misma como una respuesta clínica insuficiente.

En los estudios clínicos con OCTAPLEX® no se han observado reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, ni un incremento en la temperatura corporal, aunque pueden ocurrir en raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

No se ha observado aumento de la temperatura corporal, aunque puede ocurrir en raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Trastornos vasculares:

Existe un riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración del complejo de protrombina humana.

Trastornos del sistema nervioso:

Raras veces aparecen cefaleas ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Alteraciones analíticas:

En raras ocasiones se ha observado un aumento transitorio en las transaminasas hepáticas ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Otros:

El producto OCTAPLEX® contiene heparina (de origen porcino). Por lo tanto, repentinamente se puede observar raramente una alergia, inducida por la reducción del recuento de plaquetas sanguíneas por debajo de $100.000/\mu\text{l}$ o el 50 % del recuento inicial (trombocitopenia tipo II). En pacientes sin hipersensibilidad previa a la heparina, esta disminución de plaquetas puede producirse entre 6 - 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede producirse en unas pocas horas. El tratamiento con OCTAPLEX® debe ser detenido inmediatamente en pacientes que presentan esta reacción alérgica. Estos pacientes no deben recibir medicamentos que contengan heparina en el futuro.

Posología y modo de administración:

El tratamiento se deberá iniciar bajo la supervisión de un especialista con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la enfermedad, de la localización e intensidad del sangrado y del estado clínico del paciente.

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben calcular basándose en cada paciente individual. Los intervalos de dosificación deben adaptarse a las diferentes semividas circulantes de los diferentes factores de coagulación en el complejo de protrombina (ver propiedades farmacocinéticas más abajo). Las dosis individuales requeridas sólo se pueden calcular en base a las determinaciones regulares de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación de interés, o en el análisis global de los niveles del complejo de protrombina (tiempo de protrombina, conocido también como INR de sus siglas en inglés), y una supervisión permanente del estado clínico del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial realizar una monitorización precisa del tratamiento de sustitución por medio de las pruebas de coagulación (valoraciones del factor de coagulación específico y/o análisis globales de los niveles del complejo de protrombina).

Hemorragia y profilaxis perioperatoria del sangrado durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K:

La dosis dependerá de la INR antes del tratamiento y de la INR diana. En la siguiente tabla se muestran las dosis aproximadas (mL/kg de peso corporal del producto reconstituido) necesarias para normalizar la INR ($\leq 1,2$ en 1 hora), partiendo de diferentes niveles iniciales de la INR:

INR inicial	2 – 2,5	2,5 – 3	3 – 3,5	> 3,5
Dosis aproximada * (mL OCTAPLEX®/kg de peso corporal)	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9

* Se permiten dosis múltiples si el nivel deseado de la INR no se corrige con una dosis previa.

La dosis única no debe ser mayor que 3.000 UI (120 mL de OCTAPLEX®). La INR se debe controlar después de cada dosis.

La corrección de los antagonistas de la vitamina K que induce un deterioro de la hemostasia persiste durante 6-8 horas. Sin embargo, los efectos de la vitamina K, si se administra de forma simultánea, se consiguen habitualmente entre 4-6 horas. No es necesario repetir el tratamiento con complejo de protrombina humana cuando se ha administrado vitamina K.

Como estas recomendaciones son empíricas y la recuperación y duración del efecto pueden variar, es obligatorio controlar la INR durante el tratamiento.

Hemorragia y profilaxis perioperatoria del déficit congénito de los factores de coagulación II y X dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone del producto de factor de coagulación específico:

El cálculo de la dosis requerida para el tratamiento se basa en el dato empírico de que aproximadamente 1 UI de los factores II o X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de los factores II o X en 0,02 y 0,017 UI/mL, respectivamente.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de coagulación específico se expresa bien en porcentaje (relativo al plasma normal) o en UI (relativas al estándar internacional para el factor de coagulación específico).

La actividad de una UI de un factor de coagulación equivale a la cantidad de ese factor en 1 mL de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis necesaria de factor X se basa en el resultado empírico de que 1 UI de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor IX en 0,017 UI/mL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas= peso corporal (kg) x aumento deseado del factor X (UI/mL) x 59

Donde 59 (mL/kg) es el recíproco de la recuperación estimada.

Dosis requerida para el factor II:

Unidades requeridas= peso corporal (kg) x aumento deseado del factor II (UI/mL) x 50

Si se conoce la recuperación individual se deberá utilizar este valor en el cálculo.

Forma de administración:

Disolver OCTAPLEX® como se describe debajo en las instrucciones para la reconstitución. El producto debe administrarse por vía intravenosa. La infusión debe comenzar a una velocidad de 1 mL/minuto, seguida de 2-3 mL/minuto, utilizando una técnica aséptica.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los productos del complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interferencia con pruebas biológicas:

Cuando se realicen pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciben dosis elevadas del complejo de protrombina humana, se debe considerar a la heparina como un componente del producto administrado.

Uso en embarazo y lactancia:

No se ha establecido la seguridad del uso del complejo de protrombina humana en mujeres embarazadas ni durante el período de lactancia. Por tanto, OCTAPLEX® sólo se debe utilizar durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

El uso de dosis elevadas de OCTAPLEX® se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. Por tanto, en caso de sobredosis, aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas o de coagulación intravascular diseminada.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B02BD01.

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factores de la coagulación sanguínea IX, II, VII, y X en combinación,

Los factores de coagulación II, VII, IX y X, que se sintetizan en el hígado con ayuda de la vitamina K, se denominan comúnmente Complejo de Protrombina.

El Factor VII es el zimógeno del factor VIIa, proteasa de serina activa mediante la cual se inicia la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. El complejo factor tisular-factor VIIa activa los factores de coagulación X y IX, por medio de los cuales se forman los factores IXa y Xa. Con la posterior activación de la cascada de coagulación se activa la protrombina (factor II) y se transforma en trombina. Por la acción de la trombina, el fibrinógeno se convierte en fibrina, que da lugar a la formación de coágulos. La generación normal de trombina es también de vital importancia para la función plaquetaria como parte de la hemostasia primaria.

El déficit grave aislado de factor VII conduce a la reducción de la formación de trombina y a una tendencia al sangrado, debido al deterioro en la formación de fibrina y en la hemostasia primaria. El déficit aislado de factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). El déficit aislado de los factores II o X es muy poco frecuente, pero en la forma grave puede causar una tendencia al sangrado similar a la observada en la hemofilia clásica.

El déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K se produce durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Si el déficit se agrava, se produce una tendencia al sangrado grave, caracterizada por hemorragias cerebrales o retroperitoneales en vez de hemorragias musculares y articulares. La insuficiencia hepática grave también da lugar a una marcada reducción en los niveles de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y a una tendencia clínica al sangrado que, sin embargo, suele ser compleja debido a una coagulación intravascular de bajo grado,

cursando simultáneamente, a los bajos niveles plaquetarios, al déficit de inhibidores de la coagulación y a la fibrinólisis alterada.

La administración del complejo de protrombina humana proporciona un aumento en los niveles plasmáticos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, y puede corregir temporalmente el defecto de la coagulación de los pacientes con déficit de uno o varios de estos factores.

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

Los rangos de la semivida plasmática son:

Factores de coagulación	Semivida
Factor II	48 - 60 horas
Factor VII	1,5- 6 horas
Factor IX	20 - 24 horas
Factor X	24 - 48 horas

El producto OCTAPLEX® se administra por vía intravenosa y por tanto, está disponible de forma inmediata en el organismo.

Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos que se consideren relevantes para la seguridad clínica aparte de los datos incluidos en otras secciones del RCP.

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

Lea todas las instrucciones y sígala con cuidado.

Durante el procedimiento descrito a continuación, debe seguirse una técnica aséptica.

El producto se reconstituye rápidamente a temperatura ambiente. El polvo tiene una coloración blanco-azulada y el disolvente es un líquido claro e incoloro. La solución reconstituida debe ser clara o ligeramente opalescente, incolora o ligeramente azulada.

No utilice soluciones turbias o que presenten partículas. Los productos reconstituidos deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas extrañas o coloración.

Después de su reconstitución, la solución debe ser utilizada inmediatamente. Sin embargo, si no se administra de inmediato, el producto reconstituido puede ser conservado durante un máximo de 8 horas por debajo de 25 °C, siempre y cuando se mantenga la esterilidad del producto almacenado.

La eliminación de los productos no utilizados o material de desecho se realizará de acuerdo con las exigencias locales.

Instrucciones para la reconstitución:

1. Si es necesario, llevar el disolvente (agua para inyección) y el concentrado en los viales cerrados hasta alcanzar la temperatura ambiente. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución. Si en el calentamiento se utiliza un baño de agua, se debe

evitar que el agua entre en contacto con los tapones de goma o las cápsulas de los viales. La temperatura del baño de agua no debe exceder de 37°C.

2. Retire las cápsulas del vial de concentrado y del vial de agua y limpie los tapones de goma con un algodón empapado en alcohol.
3. Quite la cubierta protectora del extremo corto de la aguja de doble punta, asegurándose de no tocar la punta expuesta de la aguja. Luego, perfora el centro del tapón de goma del vial de agua con la aguja en posición vertical. Para extraer completamente el líquido del vial de agua, debe introducirse la aguja en el tapón de goma, de tal forma que sólo penetre en el tapón y sea visible en el vial.
4. Retire la cubierta protectora del otro extremo largo de la aguja de doble punta, asegurándose de no tocar la punta expuesta de la aguja. Mantenga el vial del agua en posición invertida sobre el vial del concentrado en posición vertical y perfora rápidamente con la aguja el centro del tapón de goma del vial de concentrado. El vacío en el interior del vial de concentrado succiona el agua.
5. Retire la aguja de doble punta con el vial de agua vacío del vial de concentrado, luego, gire lentamente el vial de concentrado hasta que el polvo se haya disuelto completamente. El producto se disuelve rápidamente a temperatura ambiente para dar una solución incolora o ligeramente azulada.

Si el concentrado no se disuelve completamente o se forma un agregado, no utilice la preparación.

Instrucciones para la perfusión:

Como medida de precaución, debe tomarse el pulso de los pacientes antes y durante la perfusión. Si se produce un aumento importante en la frecuencia del pulso, debe reducirse la velocidad de infusión o interrumpirse la administración.

1. Una vez que el polvo ha sido reconstituido de la manera descrita anteriormente, retire la cubierta protectora de la aguja de filtro y perfora el tapón de goma del vial de concentrado.
2. Retire la cubierta de la aguja de filtro y acóplela a una jeringa de 20 mL.
3. Coloque el vial con la jeringa acoplada en posición invertida y extraiga la solución al interior de la jeringa.
4. Desinfecte con un algodón empapado en alcohol la zona donde se va a administrar la inyección.
5. Una vez retirado el filtro, inyecte la solución por vía intravenosa a una velocidad lenta: Inicialmente 1 mL/minuto, posteriormente a una velocidad no superior a 2- 3 mL/minuto.

La aguja de filtro es para un solo uso. Utilice siempre una aguja con filtro al extraer la preparación al interior de una jeringa. No debe haber flujo de sangre a la jeringa, debido al riesgo de formación de coágulos de fibrina.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 2019-12-03.