

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: OCTANINE F®.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable IV.

Fortaleza: 500 UI / 5 mL, 1000 UI / 10 mL.

Presentación:

OCTANINE F 500 UI:

Estuche con un bulbo de vidrio conteniendo 500 UI de factor IX de la coagulación humano.

Estuche conteniendo:

Un bulbo de vidrio con 5 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.

OCTANINE F 1000 UI:

Estuche con un bulbo de vidrio conteniendo 1000 UI de factor IX 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, ciudad, país: OCTAPHARMA AG. Lachen, Suiza.

Fabricante del producto

terminado, ciudad, país: OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES M.B.H, Viena, Austria.

OCTAPHARMA S.A.S, Lingolsheim, Francia.

Número de Registro

Sanitario: B-13-207-B02.

Fecha de Inscripción: 2 de diciembre de 2013.

Composición:

Cada mL de solución reconstituida contiene:

Factor IX de la coagulación humano 100 UI

Heparina

Cada bulbo de disolvente contiene:

Agua para inyección 5 mL (500 UI)

10 mL (1000 UI)

Plazo de validez: Producto sin reconstituir: 36 meses.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar de 2 a 25 °C. No congelar. Protégase 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:

Contiene heparina, no administrar en pacientes con hipersensibilidad a la heparina. Puede producir reacciones alérgicas y afectar la coagulación sanguínea.

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además del factor IX y heparina. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, urticarias generalizadas, opresión en el pecho, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxis. Si aparecen estos síntomas, debe recomendarse a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del producto y se pongan en contacto con su médico. En caso de shock, se seguirán las recomendaciones médicas vigentes para el tratamiento de shock.

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, pesquaje de las donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de procedimientos efectivos para la inactivación / eliminación viral en el proceso de producción. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humano, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Estos procedimientos se consideran efectivos para virus envueltos como VIH, VHB y VHC, así como para el virus sin cubierta VHA, aunque pudieran tener un valor limitado frente a los virus sin cubierta tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B9 puede resultar seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y en pacientes con inmunodeficiencia o eritropoyesis incrementada (por ej., en anemia hemolítica).

Se deberá considerar una vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que están recibiendo de forma regular / repetida concentrados de factor IX derivado de plasma.

Después de un tratamiento repetido con productos del factor IX de coagulación humano, hay que controlar en los pacientes el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que se titularán en Unidades Bethesda (UB), utilizando pruebas biológicas adecuadas.

En la literatura se encuentran descritos casos que demuestran una correlación entre la presencia de inhibidores del factor IX y reacciones alérgicas. Por tanto, en pacientes que sufren reacciones alérgicas debe evaluarse la presencia de un inhibidor. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo a la anafilaxia cuando son sometidos a tratamiento con factor IX. Debido al riesgo de las reacciones alérgicas por concentrados de factor IX, la administración inicial de factor IX debe, a juicio del facultativo, llevarse a cabo bajo vigilancia médica para poder aplicar el tratamiento adecuado en caso de reacciones alérgicas.

Como el uso de concentrados de complejo de factor IX ha sido históricamente asociado al desarrollo de complicaciones tromboembólicas (siendo el riesgo más alto en los preparados de baja pureza), el uso de productos que contienen factor IX puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID). Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se debe iniciar una vigilancia clínica para descartar precozmente los signos trombóticos y de coagulopatía de consumo, con las pruebas biológicas adecuadas cuando se administra este producto a pacientes con enfermedad hepática, post-operatorios, recién nacidos o con riesgo de fenómeno trombótico o CID. En cada una de estas situaciones, debe sopesarse el beneficio del tratamiento con OCTANINE F® frente al riesgo de sufrir esas complicaciones.

Hasta ahora no se han obtenido suficientes resultados de los estudios en curso sobre cirugía llevada a cabo pajo perfusión continua con OCTANINE F®.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre OCTANINE F® a un paciente, se registre el nombre del mismo y el número de lote del producto, con el objetivo de mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Efectos indeseables:

Clasificación por sistemas de órganos	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Shock anafiláctico
Trastornos vasculares	-	Embolismo
Trastornos renales y urinarios	-	Síndrome nefrótico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	Trombocitopenia
Exploraciones complementarias	-	Anticuerpos frente al factor IX positivos

Reacciones adversas

Raras: desde $\geq 1/10000$ hasta $< 1/1000$)

Muy raras: desde $< 1/10000$, incluyendo informes aislados.

En pacientes tratados con productos que contienen el factor IX, se han observado de manera poco frecuente reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, irritación y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, cefalea, erupciones cutáneas, hipotensión, letargia, náuseas, ansiedad, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos y sibilancias).

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FIX. Si aparecen estos inhibidores, el episodio se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Se llevó a cabo un estudio con 25 niños con hemofilia B, de ellos 6 pacientes no fueron tratados previamente y fueron expuestos durante una mediana de 38 días [intervalo 8 - 90]. Todos los pacientes tenían un nivel basal de inhibidor de factor IX < 0.4 UB. No se observaron inhibidores durante el estudio.

Se han comunicado casos de aparición de síndrome nefrótico tras intentar inducir inmunotolerancia a pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, con historial de reacciones alérgicas.

En raras ocasiones se ha observado un incremento de la temperatura corporal.

Existe riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de preparaciones de factor IX de baja pureza. La utilización de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. La utilización de medicamentos de factor IX de elevada pureza, como OCTANINE F®, raras veces se asocia con este tipo de efectos adversos.

Por la cantidad de heparina que contiene, en raras ocasiones puede observarse una repentina reducción del recuento de plaquetas inducida por alergia, por debajo de 100.00 / μ L o del 50 % de la cantidad inicial (trombocitopenia tipo II). En pacientes sin previa hipersensibilidad a la heparina, este descenso en los trombocitos puede ocurrir 6 - 14 días después de iniciarse el tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede producirse unas pocas horas después del tratamiento.

Esta forma grave de reducción de las plaquetas en sangre puede ir acompañada o dar lugar a trombosis venosa y arterial, tromboembolismo, alteraciones graves en la coagulación (coagulopatía de consumo), necrosis cutánea en la zona de inyección, sangrado con aspecto de picadura de pulga (hemorragias petequias), púrpura y heces de color alquitrán. Si se observan las reacciones alérgicas descritas, deben interrumpirse inmediatamente las inyecciones con OCTANINE F®. Se recomendará al paciente que no utilice en el futuro algún producto que contenga heparina. Debido a este efecto poco frecuente sobre el recuento plaquetario inducido por heparina, debe monitorizarse estrechamente el recuento de plaquetas en la sangre de estos pacientes, especialmente al inicio del tratamiento.

Posología y modo de administración:

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

Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende 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), en relación con el estándar de la OMS vigente para productos de factor IX. La actividad plasmática de 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 factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX en un mililitro de plasma humano normal. La estimación de la dosis requerida de factor IX se basa en el dato empírico de que 1 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 necesaria 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 siempre deben estar orientadas a la eficacia clínica en cada caso individual. En raras ocasiones se requiere la administración de productos de factor IX más de una vez al día.

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

La tabla siguiente puede servir de 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 curación.
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 curación.
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).

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor IX durante el curso del tratamiento, a fin de calcular la dosis y frecuencia de las infusiones a administrar. En particular, en caso de intervenciones de cirugías mayores, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio del análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor IX). La respuesta individual de los pacientes al factor IX puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación *in vivo* y demostrando diferentes semividas.

Para la profilaxis a largo plazo frente a hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, se deben administrar dosis de 20 a 30 UI de factor IX por kg de peso corporal dos veces por semana. Se adaptará la dosis en función de la respuesta individual. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de administración más cortos o dosis más altas.

En el estudio llevado a cabo en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento de la hemorragia, es decir de 35 a 40 UI/kg.

En los pacientes se debe controlar el desarrollo de los inhibidores del factor IX. Si no se obtienen los niveles esperados de actividad plasmática del factor IX, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, hay que analizar la posible presencia de un inhibidor del factor IX. En pacientes con niveles elevados del inhibidor, puede no ser eficaz la terapia con factor IX y habrá que tener en cuenta otras opciones terapéuticas. El tratamiento en estos casos debe ser supervisado por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

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

Forma 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® / kg durante los tres primeros meses del tratamiento y después de 12 - 24 meses. Se calculó el incremento de la recuperación (media trigonométrica $\pm$ 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 IU x dL⁻¹ x IU⁻¹ x 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: 2019-01-16.