

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Octanate 100 UI/ml
Polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Octanate 100 UI/ml contiene nominalmente 1000 UI de factor VIII de la coagulación de plasma humano por vial.

El producto contiene aproximadamente 100 UI*/ml de factor VIII de la coagulación humano cuando se reconstituye con 10 ml de disolvente.

Producido a partir de plasma de donantes humanos.

El producto contiene aproximadamente ≤ 60 UI/ml de Factor de von Willebrand (VWF:RCo).

Excipiente con efecto conocido:

Sodio hasta 1,75 mmol (40 mg) por dosis

Concentración de sodio tras la reconstitución: 125 – 175 mmol/l

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

*La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La media de la actividad específica de Octanate es ≥ 100 UI/mg de proteína.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco o amarillo pálido o con apariencia de sólido friable.

El disolvente es un líquido claro e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esta preparación no contiene factor de von Willebrand en cantidades farmacológicamente efectivas y, por lo tanto, no está indicada para la enfermedad de von Willebrand.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar 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 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).

Tratamiento bajo petición

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	Perfusión repetida cada 12 a 24 horas de 3 a 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital.	60 - 100	Perfusión 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)	Perfusión 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%.

Profilaxis

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. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos posológicos más cortos o dosis mayores.

Perfusión continua

Antes de la cirugía, se debe realizar un análisis farmacocinético para obtener un cálculo del aclaramiento.

Le velocidad inicial de perfusión se puede calcular del siguiente modo: aclaramiento x nivel deseado del estado estacionario = velocidad de perfusión (UI/kg/h).

Tras las 24 horas iniciales de perfusión continua, se debe calcular el aclaramiento de nuevo todos los días utilizando la ecuación del estado estacionario con la concentración medida y la velocidad de perfusión conocida.

Durante el trascurso del tratamiento, se aconseja que se utilice la concentración del factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. En el caso particular de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial que se supervise de forma precisa el tratamiento de restitución mediante el análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII puede variar en los pacientes de forma individual, mostrando diferentes semividas y recuperaciones.

Pacientes sin tratamiento previo

Se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Octanate en pacientes sin tratamiento previo. Los datos disponibles en la actualidad se describen en la sección 4.8.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Con Octanate son posibles las reacciones alérgicas de tipo hipersensibilidad. El producto contiene trazas de proteínas humanas diferentes del factor VIII. Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y que se pongan en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes de que los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad incluyen ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se aplicará el tratamiento estándar del shock.

Inhibidores

Una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A es la formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII. Estos inhibidores son inmunoglobulinas IgG contra la actividad procoagulante del factor VIII la cual se cuantifica en función de las unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el método de valoración modificado.

El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al factor VIII, siendo mayor el riesgo durante los primeros 20 días de exposición. Raramente, se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibición recurrente (títulos bajos) tras pasar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición y que han presentado antecedentes de desarrollo de inhibición. Por tanto, se recomienda supervisar

con atención a todos para detectar la aparición de inhibición recurrente tras el cambio de cualquier producto.

En general, se debe supervisar con atención a todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII para detectar el desarrollo de inhibiciones mediante observaciones clínicas y análisis clínicos adecuados.

Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad en plasma del factor VIII, o si la hemorragia se controla con la dosis apropiada, se debe realizar la prueba de la presencia del inhibidor del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y de los inhibidores del factor VIII.

Complicaciones relacionadas con el catéter

En caso de ser necesario un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se deben considerar las complicaciones relacionadas con el mismo, incluidas infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Agentes transmisibles

Medidas estándares para prevenir infecciones que son consecuencia del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, cribaje 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 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 con envoltura como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), así como para el virus sin envoltura VHA (virus de la hepatitis A). Estos procedimientos pueden tener un valor limitado frente a los virus sin cubierta tales como parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede resultar seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y en pacientes con inmunodeficiencia o con una producción de hematíes incrementada (p.e. en anemia hemolítica).

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

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Octanate a un paciente se registre el nombre y el número de lote del producto con objeto de mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6 Fertilidad, 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Octanate sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (las cuales pueden incluir angioedema, irritación y escozor en el lugar de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, eczemas, hipotensión, letargia, náuseas, ansiedad, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, disnea), y, en algunos casos, estas reacciones pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

En casos raros se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos (inhibidores) contra el factor VIII. Si aparecen estos inhibidores la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente.. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Para consultar la información de seguridad respecto a los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Lista en forma de tabla de las reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

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 $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<u>Clasificación estandar por órganos y sistemas de MedDRA</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Shock anafiláctico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia	
Exploraciones complementarias	Resultado positivo para anticuerpos de factor VIII	

Población pediátrica

La frecuencia, tipo e intensidad de las reacciones adversas en niños es la misma que en los adultos.

Pacientes no tratados previamente

En un ensayo clínico en curso, en pacientes no tratados previamente (PntP), 3 de 39 (7,6 %) PntP tratados con Octanate a demanda desarrollaron inhibidores con un título mayor de 5 UB. Un paciente desarrolló inhibidores con un título inferior a 5 UB. Dos casos (5,1 %) fueron relevantes clínicamente, los otros dos sujetos, manifestaron inhibidores que desaparecieron espontáneamente sin cambios en la dosis de Octanate. Todos los inhibidores se desarrollaron con tratamiento a demanda y antes del día 50 de exposición,

35 PntP tuvieron una actividad basal de FVIII <1 % y 4 PntP tuvieron ≤ 2 % FVIII:C. En el momento del análisis provisional, había 34 pacientes que ya contaban con 20 o más días de exposición a Octanate y 30 pacientes con 50 o más días de exposición. No se observaron inhibidores en PntP en profilaxis con Octanate. Durante el estudio, 12 PntP fueron sometidos a 14 procedimientos quirúrgicos. La edad media en la primera exposición era de 7 meses (intervalo 3 días a 67 meses). El número medio de días de exposición en el ensayo clínico fue de 100 (intervalo 1-553).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación, incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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.

Octanate se está evaluando para la inducción de la inmunotolerancia (ITI) en un estudio clínico observacional en curso.

En un análisis provisional de los 69 pacientes tratados hasta ahora con Octanate en ITI, 49 pacientes han completado el estudio. En los pacientes en los que se erradicó el inhibidor con éxito, las tasas de hemorragia mensuales se redujeron significativamente

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El factor VIII de la coagulación de plasma humano (del polvo) 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 se obtuvieron los siguientes resultados en dos estudios farmacocinéticos con 10 y 14 pacientes con hemofilia 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

*MRT = tiempo medio de residencia

*DE = desviación estándar

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos toxicológicos disponibles respecto al tri-n-butilfosfato (TNBP) y al polisorbato 80 (tween 80), reactivos solvente/detergente utilizados en el método SD de inactivación viral durante la fabricación de Octanate, aunque son limitados para éste último, indican que son poco probables las reacciones adversas a exposiciones humanas esperables.

Incluso dosis de varias veces, la dosificación humana recomendada por kilogramo de peso corporal de estos reactivos no muestran efectos tóxicos en animales de laboratorio. No se observó potencial mutagénico para ninguna de las dos sustancias.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

- . Citrato de sodio,
- . Cloruro de sodio,
- . Cloruro de calcio
- . Glicina

Disolvente: agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

Sólo debe utilizarse el equipo de inyección/perfusión suministrado, ya que el tratamiento puede fracasar debido a la adsorción del factor VIII de la coagulación humano en la superficie interna de ciertos equipos de inyección/perfusión

6.3 Periodo de validez

2 años.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente y es para un solo uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre +2 y +8°C).

No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para mantenerlos protegidos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un envase de Octanate contiene:

- Polvo en un vial (vidrio tipo I), con un tapón (goma de clorobutilo o bromobutilo) y una cápsula flipp-off.
- Disolvente en un vial (vidrio tipo I) , con un tapón (goma de clorobutilo o bromobutilo), y una cápsula flipp-off.
- Una jeringa desechable, un equipo de transferencia Mix2Vial[®], un kit de inyección, dos apósitos con alcohol.

Un vial de Octanate contiene 1.000 UI de factor VIII de la coagulación humano.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Por favor lea todas las instrucciones y sígala cuidadosamente.
- No utilice Octanate después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
- Durante el procedimiento descrito a continuación, debe mantenerse la esterilidad.
- La solución debe de ser límpida o ligeramente opalescente. No usar soluciones turbias o que contengan sedimentos.
- Utilizar inmediatamente la solución preparada, para evitar una contaminación microbiana.
- Utilizar únicamente el equipo que se incluye. El uso de otro equipo de inyección/perfusión puede ocasionar un riesgo adicional y el fracaso del tratamiento.

Instrucciones para preparar la solución:

1. No utilizar el producto directamente de la nevera. Dejar el disolvente y el polvo en los viales cerrados hasta alcanzar la temperatura ambiente.
2. Quitar las cápsulas *flip-off* de ambos viales y limpiar los tapones de goma con uno de los algodones impregnados en alcohol que se incluyen.
3. Colocar el vial de disolvente sobre una superficie plana y sujetarlo con firmeza. Coger el Mix2Vial[®] (Fig. 1) y darle la vuelta. Colocar la parte azul del Mix2Vial[®] sobre la parte superior del vial del disolvente y presionar con firmeza hasta que se oiga un chasquido (Fig. 2+3).



- Colocar el vial del polvo sobre una superficie plana y sujetarlo con firmeza. Coger el vial de disolvente con el Mix2Vial[®] acoplado y darle la vuelta. Colocar la parte transparente sobre la parte superior del vial del polvo y presionar con firmeza hasta que se oiga un chasquido (Fig. 4). El disolvente fluye automáticamente al interior del vial del polvo.



- Con ambos viales todavía acoplados, agitar suavemente el vial del polvo hasta que el producto se haya disuelto. La disolución es completa en menos de 10 minutos a temperatura ambiente. Podría aparecer una ligera espuma durante la preparación. Desenroscar las dos partes del Mix2Vial[®] (Fig. 5). Desaparecerá la espuma.



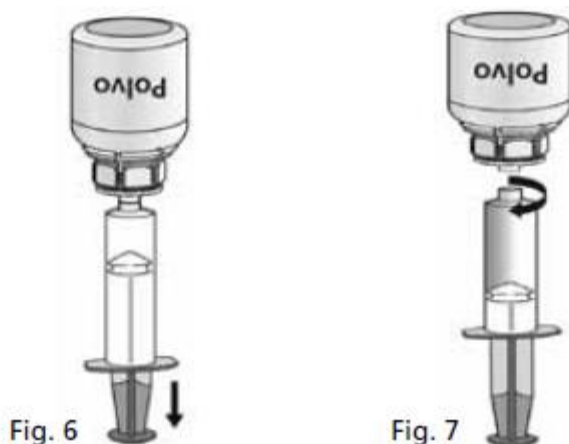
Desechar el vial de disolvente vacío con la parte azul del Mix2Vial[®].

Instrucciones para la Inyección:

Como precaución debe medirse la velocidad del pulso antes y durante la inyección. Si se produce un marcado incremento en la velocidad del pulso, reducir la velocidad de la inyección o interrumpir la administración durante un breve periodo de tiempo.

- Acoplar la jeringa a la parte transparente del Mix2Vial[®]. Darle la vuelta al vial y extraer la solución al interior de la jeringa (Fig. 6). La solución en la jeringa debe ser límpida o ligeramente nacarada. Una vez que la solución ha sido transferida, sujetar con firmeza el

émbolo de la jeringa (manteniéndolo hacia abajo) y extraer la jeringa del Mix2Vial® (Fig. 7). Desechar el Mix2Vial® y el vial vacío.



2. Limpiar la zona donde se va a poner la inyección con uno de los apósitos con alcohol que se incluyen.
3. Acoplar el kit de inyección que se incluye a la jeringa.
4. Insertar la aguja de inyección en la vena escogida. Si ha empleado un torniquete para ver la vena con más facilidad, este torniquete debe ser liberado antes de empezar a inyectar Octanate.
No debe fluir sangre al interior de la jeringa debido al riesgo de formación de coágulos de fibrina.
5. Inyectar la solución dentro de la vena a una velocidad lenta, no superior a 2-3 ml por minuto.

Si usa más de un vial de polvo de Octanate para un tratamiento, puede utilizar el mismo kit de inyección y la misma jeringa. El Mix2Vial® es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Octapharma S.A.
Avda. Castilla, 2. (P.E. San Fernando)
Ed. Berlín, bajo
28830 San Fernando de Henares
Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66916

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06 de julio de 2005

Fecha de la última renovación: 28 de julio de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2016