

## Incompatibilidades

Octanine F no debe ser mezclado con otros productos medicinales. Solamente debe utilizarse el set provisto para la inyección o sets de infusión aprobados, ya que puede ocurrir falla de tratamiento como resultado de la adsorción del factor IX de la coagulación humano en la superficie interna de algunos equipos de inyección, infusión.

## Vida útil

El producto presenta una vida útil de 3 años

La estabilidad de la solución reconstituida se ha demostrado por 72 horas a temperatura ambiente (máximo +25°C). Sin embargo, para evitar contaminación microbiana, la solución reconstituida debe ser usada inmediatamente.

## Precauciones especiales de almacenamiento

Mantenga entre +2 °C y +8 °C.

No congelar.

Proteger de la luz.

Si el espacio en el refrigerador es limitado, almacene solo el vial de concentrado, el set de infusión y el agua para inyección pueden ser almacenados a temperatura ambiente.

Mantener fuera del alcance de los niños

## Contenido del empaque

El estuche contiene:

- Un vial de 30 mL con polvo liofilizado, con tapón de goma y tapa flip off
- Un vial de 5 mL de solvente (agua para inyección), con tapón y tapa flip off cap.
- 1 jeringa descartable
- 1 set de transferencia (1 aguja doble punta y un filtro para la aguja)
- 1 set de infusión (Mariposa)
- 2 compresas embebidas en alcohol
- Prospecto

## Instrucciones para el uso, manipulación y descarte

Octanine F – Instrucciones para el tratamiento en domicilio

Por favor lea atentamente las instrucciones y sígalas cuidadosamente!

Debe mantenerse la esterilidad durante todo el procedimiento!

No usar luego de la fecha de vencimiento de la etiqueta.

El producto se reconstituye rápidamente a temperatura ambiente a una solución clara o ligeramente opalescente. No utilice soluciones opacas o con depósitos.

## Instrucciones para reconstitución:

- Lleve el solvente a temperatura ambiente (agua para inyección) y el concentrado en los viales cerrados. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución. Si se utiliza un baño de agua para el calentamiento, debe evitarse que el agua entre en contacto con los tapones de goma o las tapas de los viales. La temperatura del baño no debe exceder los 37°C.
- Retire las tapas del vial de concentrado y del vial de agua y limpie los tapones de goma con uno de las compresas embebidas en alcohol.
- Retire la cubierta protectora del extremo corto de la aguja de doble punta, asegurándose de no tocar el extremo expuesto de la aguja. Luego perforo el centro del tapón de goma del vial de agua sosteniendo la aguja en sentido vertical. A los efectos de poder extraer completamente el fluido del vial de



agua, la aguja debe ser introducida en el tapón de goma de forma tal que atraviese el tapón y sea visible desde el vial.

- Retire la cubierta protectora del extremo largo de la aguja de doble punta, asegúrese de no tocar el extremo expuesto de la aguja. Tome el vial de agua hacia abajo, sobre el vial de concentrado y perforo rápidamente el centro del tapón de goma del vial del concentrado, con la aguja. El vacío en el interior del vial de concentrado hará que salga el agua.
- Retire la aguja de dos puntas con el vial de agua vacío del vial del concentrado, luego lentamente rote el vial hasta que el concentrado se haya disuelto completamente. Octanine F se disuelve rápidamente a temperatura ambiente, en una solución clara. El tiempo de reconstitución es menos de 10 minutos a temperatura ambiente.

La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. No utilice soluciones opacas o con depósitos. Los productos reconstituidos deben ser inspeccionados visualmente para descartar la presencia de material particulado y alteraciones de la coloración antes de la administración.

La solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente y en una sola ocasión.

## Instrucciones para la inyección:

Como medida de precaución, el pulso de los pacientes debe ser medido antes y durante la inyección de factor IX. Si se registra ascenso marcado en la frecuencia cardíaca, la velocidad de inyección debe reducirse o suspender la administración.

- Luego de que el concentrado haya sido reconstituido de la manera antes mencionada, retire el tapón protector del filtro de aguja y perforo el tapón de goma del vial del concentrado.
- Retire el tapón del filtro de la aguja y agregue la jeringa.
- Coloque el vial con la jeringa hacia arriba y retire la solución en la jeringa.
- Desinfecte el sitio de inyección con la compresa embebida en alcohol
- Retire el filtro de aguja de la jeringa y coloque la aguja Mariposa para inyección a la jeringa en su lugar.
- Injecte la solución por vía intravenosa lentamente a 2 a 3 mL por minuto.

# octapharma

OCTAPHARMA AG

Seidenstrasse 2

CH-8853 Lachen

Suiza

Elaborado en

OCTAPHARMA Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.

Oberlaaer Strasse 235

A-1100 Viena

Austria

Representante exclusivo en Uruguay

Laboratorios Clausen S.A.

Bulevar Artigas 3896

Tel: 2209 09 09

Fax: 22098983

www.clausen.com.uy

Fecha de última revisión: Julio 2015



B.230.007.ROU



# octanine® F 250

## Composición cuali cuantitativa

Cada frasco-ampolla de 250 UI contiene:

Factor IX humano.....250 UI

Excipientes.....c.s.

Proteínas: máx 4 mg

Octanine F 250, se presenta como polvo y solvente para solución para inyección, conteniendo 250 unidades de factor IX de la coagulación humano por vial.

La actividad específica de Octanine F es ≥ 50 UI/ mg de proteína.

Octanine F no contiene agentes antimicrobianos o preservantes.

## Forma Farmacéutica

Polvo y solvente para inyección

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

## Características clínicas

## Indicaciones terapéuticas

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

## Posología y método de administración

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

## Posología

La posología y duración de la terapia de sustitución depende en la severidad del déficit de factor IX, la localización y extensión del sangrado y en la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor IX a administrar debe expresarse en Unidades Internacionales (UI), que están en relación con el estándar actual de la OMS para productos conteniendo factor IX de la coagulación. La actividad del factor IX en el plasma se expresa en porcentaje (en relación con el valor normal en plasma humano) o en Unidades Internacionales (en relación al estándar internacional para factor IX en plasma).

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

El cálculo de la posología requerida de factor IX está basado en los hallazgos empíricos que 1 UI de factor IX por kg de peso aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La posología 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 la administración debe estar siempre orientado en la eficacia clínica en el caso individual. Los productos conteniendo factor IX no requieren en general administrarse más de una vez al día.

B.230.007.ROU



En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática (en % del normal) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede ser usada en episodios de sangrado y cirugías:

| Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico            | Nivel de Factor IX requerido (%) | Frecuencia de la dosis (horas) / Duración de la terapia (días)  |
|---|----------------------------------|---|
| <b>Hemorragia</b>   |                                  |   |
| Hemartrosis de reciente inicio, sangrado muscular o sangrado oral | 20 - 40                          | Repetir cada 24 horas. Al menos una vez por día, hasta que el episodio de sangrado, manifestado por la evolución del dolor, esté resuelto o se alcance la curación.                             |
| Hemartrosis, sangrado muscular o hematoma mas extensos            | 30 - 60                          | Repetir la infusión cada 24 horas por 3 a 4 días o más, hasta que el dolor y la limitación de movimiento estén resueltos.   |
| Hemorragias con riesgo de vida                                    | 60 - 100                         | Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo vital esté resuelto.  |
| <b>Cirugías</b>   |                                  |   |
| Menor incluyendo extracción dentaria                              | 30 - 60                          | Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se alcance la curación.  |
| Mayor   | 80 – 100 (pre y post operatorio) | Repetir la infusion cada 8 a 24 horas, hasta la adecuada curación de la herida, luego administrar el tratamiento por al menos 7 días para mantener la actividad de FIX entre 30% a 60%. (UI/dl) |

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la realización de determinaciones de los niveles de factor IX para guiar la administración, frecuencia y repetición de las infusiones.

En el caso particular de las intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución a través de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor IX). La respuesta individual de los pacientes al factor IX puede variar, alcanzando diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

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 kg de peso corporal (PC) a intervalos de 3-4 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de administración más cortos o dosis más altas.

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años de edad, la dosis promedio administrada por día de exposición fue similar al tratamiento del sangrado, por ejemplo 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

Debe monitorearse a los pacientes para descartar el desarrollo de inhibidores de factor IX. En caso de que la actividad esperada de factor IX no se alcance, o si no se logra controlar el sangrado con la dosis adecuada, debe realizarse un ensayo para determinar si el inhibidor del factor IX está presente. En pacientes con altos niveles de inhibidores, el tratamiento con factor IX puede no ser efectivo y deben considerarse otras opciones

terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes hemofílicos.

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de Octanine F en procedimientos quirúrgicos.

#### Método de administración

Disolver la preparación, de acuerdo a la recomendación. Octanine F debe ser administrado por vía intravenosa. Se recomienda que la velocidad de infusión no sea superior a 2 a 3 mL por minuto.

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de los excipientes.  
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT tipo II) conocida.

#### Precauciones y advertencias especiales para el uso

Al igual que con producto de origen proteico para uso intravenoso, las reacciones alérgicas de hipersensibilidad pueden ser posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas diferentes a factor IX y heparina. Debe informarse a los pacientes sobre los signos precoces de hipersensibilidad, que incluyen urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen estos síntomas, debe advertirse a los pacientes que deben discontinuar el uso del producto y contactar al médico. En caso de shock, los estándares actuales de tratamiento médico deben ser implementados.

Las medidas estándar para la prevención de infecciones, por el uso de productos medicinales preparados a partir de sangre humana o plasma, incluyen la selección de donantes, el screening de donaciones individuales y del pool de plasma buscando marcadores específicos de infección, así como la inclusión de pasos efectivos de inactivación y remoción de virus. Sin embargo, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de plasma o sangre humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también aplica para patógenos no conocidos, emergentes y otros agentes infecciosos.

Los métodos se consideran efectivos para virus encapsulados como el HIV, VHB y VHC y para los no encapsulados como el VHA. Estos métodos pueden resultar de limitado valor para virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencias o aumento de la eritropoyesis (anemia hemolítica).

Debe considerarse adecuada vacunación (hepatitis A y B) en pacientes que reciben de manera regular o repetida concentrado de factor IX de la coagulación plasmático humano.

Luego de la administración repetida de concentrado de factor IX de la coagulación humano, los pacientes deben ser monitoreados para descartar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (BU) usando adecuados ensayos biológicos.

Ha habido reportes en la literatura que muestran correlación entre la ocurrencia de inhibidores de Factor IX y reacciones alérgicas. Por tanto, en los pacientes que experimenten reacciones alérgicas debe evaluarse la presencia de inhibidores. Nótese que los pacientes con inhibidores al factor IX presentan mayor riesgo de anafilaxia ante las siguientes exposiciones al factor IX. Debido al riesgo de reacciones alérgicas con concentrados de factor IX, de acuerdo a la opinión del médico tratante, se aconseja que la primera administración sea realizada en un centro médico donde puede administrarse adecuado tratamiento médico en caso de reacciones alérgicas.



Históricamente, el uso de concentrados de complejo de factor IX se ha asociado

con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas (el riesgo es mayor en los preparados de baja pureza) el uso de productos que contengan factor IX puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y con coagulación intravascular diseminada (CID). Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se aconseja la supervisión clínica para detectar precozmente signos de trombosis y de coagulopatía de consumo, a través de la implementación de ensayos biológicos adecuados, cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, durante el post operatorio, recién nacidos o pacientes con riesgo elevado de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con Octanine F debe ser balanceado contra el riesgo de complicaciones.

Hasta ahora no se han encontrado suficientes resultados en los estudios en cirugías realizados con perfusión continua de Octanine F.

Se recomienda, para mayor seguridad de los pacientes, que cuando se administre Octanine F, se registre el nombre y lote del producto administrado.

#### Interacciones con otros productos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con productos conteniendo factor IX de la coagulación humano con otros productos medicinales.

#### Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con factor IX. Basados en la rara ocurrencia de Hemofilia B en mujeres, no hay disponible datos en relación al uso de factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, el factor IX debe ser usado durante el embarazo y lactancia solamente si está claramente indicado.

#### Efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos en la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

#### Eventos adversos

| Órgano o sistema                 | Raro                            | Muy raro  |
|----------------------------------|---------------------------------|---|
| Alteraciones del sistema inmune  | Reacciones de hipersensibilidad | Shock anafiláctico                              |
| Desórdenes cardiovasculares      |                                 | Embolia   |
| Alteraciones renales y urinarias |                                 | Síndrome nefrótico                              |
| Alteraciones generales           |                                 | Trombocitopenia inducida por heparina<br>Fiebre |
| Investigación                    |                                 | Anticuerpos anti F IX positivos                 |

Raro 1/10,000 a <1/1,000

Muy raro (<1/10,000), incluyendo reportes únicos

Se han reportado infrecuentemente reacciones de hipersensibilidad o alergia (incluyendo angioedema, urticaria generalizada, cefalea, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos y sibilancias) en pacientes tratados con productos que contienen factor IX. En algunos casos, estas reacciones pueden progresar a reacciones de anafilaxia severa y pueden ocurrir asociados temporalmente con el desarrollo de inhibidores de factor IX

Los pacientes portadores de hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores). En caso de que se desarrollen dichos anticuerpos, se manifestará con insuficiente respuesta clínica. En estos casos, se recomienda contactar un centro especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Se realizó un estudio con 25 niños con hemofilia B, de estos pacientes 6 no habían recibido tratamiento previo B.230.007.ROU

(promedio de días de tratamiento [rango]: 38 [8-90]). Todos los pacientes tenían nivel de inhibidores basal < 0.4 BU. No se observó desarrollo de inhibidores durante el estudio.

Se han reportado casos de síndrome nefrótico en el intento de lograr la inmuno tolerancia en los pacientes portadores de Hemofilia B, con inhibidores de factor IX, e historia de reacciones alérgicas.

Se ha observado aumento de la temperatura corporal en raros casos.

Existe riesgo de episodios tromboembólicos, luego de la administración de preparados de baja pureza de factor IX. El uso de factores de baja pureza se ha asociado a infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar. El uso de productos conteniendo factor IX de alta pureza como Octanine F se ha asociado muy raramente con estos eventos adversos.

Debido al contenido de heparina en el producto, puede observarse una reacción alérgica repentina en el recuento sanguíneo de plaquetas, por debajo de 100,000/mcl o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II).

En pacientes sin hipersensibilidad previa a la heparina, el descenso en los trombocitos puede ocurrir 6 a 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede darse unas horas después del tratamiento. Esta forma severa de reducción del número de plaquetas en sangre, puede estar acompañada por o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, alteración severa de la coagulación (coagulopatía de consumo), necrosis de piel en el área de inyección, sangrados del tipo "picadura de mosquitos"(sangrado petequeial) púrpura y melenas. Si las reacciones alérgicas especificadas se observan, debe suspenderse la inyección de Octanine F inmediatamente. El paciente debe ser advertido de no utilizar de nuevo productos medicinales conteniendo heparina en el futuro. El recuento de plaquetas debe ser monitoreado de cerca debido a la posibilidad de desarrollo de esta reacción, especialmente al inicio del tratamiento.

#### Sobredosis

No se han reportado síntomas de sobredosis con factor IX humano de la coagulación.

#### Propiedades farmacológicas

#### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anti hemorrágicos: factor IX de la coagulación.

Código ATC: B02B D04

El factor IX es una cadena simple de glucoproteínas, con una masa molecular de aproximadamente 68,000 Daltons. Es un factor de la coagulación vitamina K dependiente, sintetizado en el hígado.

El factor IX es activado por el factor XI a en la vía intrínseca de la coagulación, y por el complejo factor VIII/ factor tisular en la vía extrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activan al factor X. Esto resulta finalmente en la conversión de protrombina en trombina, la que luego convierte el fibrinógeno en fibrina, formando el trombo.

La hemofilia B es una enfermedad ligada al sexo debido a niveles bajos de factor IX y resulta en sangrados profusos en las articulaciones, músculos u órganos internos, tanto espontáneamente, de manera accidental o por cirugías. A través de la terapia de reemplazo, los niveles plasmáticos de factor IX se incrementan, permitiendo de esta manera la corrección temporal de la deficiencia de este factor y la corrección de la tendencia al sangrado.



Se realizó un estudio en 25 niños debajo de 6 años de edad. De estos, 6 no habían sido tratados previamente, 13 habían tenido 50 días de exposición y 6 más de 50 días de exposición previamente. La recuperación luego de la administración de > 25 UI de Octanine F/kg de peso fue investigada durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego por 12 a 24 meses. El incremento de la recuperación (media geométrica ± DS, potencia real, test coagulación en una etapa) fue calculada en 0.8 ± 1.4 y 0.9 ± 1.3 %/UI/kg en la primer y segunda evaluación respectivamente. Estos resultados indican que, en el periodo estudiado, el incremento en la recuperación permaneció estable en la población de niños.

#### Propiedades farmacocinéticas

Para Octanine F se observaron los siguientes resultados en un estudio farmacocinético con 13 pacientes con Hemofilia B mayores de 12 años de edad (promedio de edad 28 años, rango 12-61):

| N=13  | Promedio | Media | DS*  | Mínimo | Máximo |
|---|----------|-------|------|--------|--------|
| Incremento de la recuperación (UI x dl <sup>-1</sup> x UI <sup>-1</sup> x kg) | 1.2      | 1.3   | 0.5  | 0.8    | 2.4    |
| ABC* norm (UI x dl <sup>-1</sup> x h x UI <sup>-1</sup> x kg)                 | 32.4     | 37.7  | 13.0 | 24.5   | 64.0   |
| Vida media (h)  | 27.8     | 29.1  | 5.2  | 22.0   | 36.8   |
| MRT* (h)  | 39.4     | 40.0  | 7.3  | 30.2   | 51.6   |
| Clearance (mL x h <sup>-1</sup> x kg)   | 3.1      | 2.9   | 0.9  | 1.6    | 4.1    |

\*ABC = área bajo la curva

\*MRT = Tiempo medio de permanencia

\*DS = desvío estándar

El incremento de la recuperación también fue testeado en un segundo estudio. El meta análisis de todas las evaluaciones de recuperación (n=19) mostró una recuperación de aproximadamente 1UI x dl<sup>-1</sup> x UI<sup>-1</sup> x kg. No hubo diferencia en el incremento de la recuperación cuando fue testeado luego de 3 a 6 meses de tratamiento.

#### Datos de seguridad preclínica

El factor IX de la coagulación plasmático humano (proveniente del concentrado) es un constituyente normal del plasma humano y actúa como el factor IX endógeno.

Los datos toxicológicos están disponibles para el TNBP y el Polisorbato 80, aunque limitados para este último, indican que las reacciones adversas no son probables en las dosis a las que se exponen los humanos.

#### Excipientes:

Octanine F contiene cantidades definidas de L arginina, L lisina, heparina e iones (sodio, cloro, citrato). Los datos de toxicidad de estas sustancias indican que no son esperables reacciones adversas a las dosis recomendadas.

Listado de excipientes:

Heparina

Cloruro de sodio

Citrato de sodio

Clorhidrato de Arginina

Clorhidrato de lisina

Solvente: agua para inyección