



Complejo de Protrombina (OCTAPLEX®)

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Clínica Universitaria de Navarra

25/06/08

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Octaplex®, complejo de protrombina humana.**Indicación clínica solicitada:** Corrección rápida del déficit de factores de coagulación, principalmente en pacientes en tratamiento con Sintrom®**Autores / Revisores:** Dra. Riestra / Dra. Ortega

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud:**Servicio:****Justificación de la solicitud:** En pacientes en tratamiento con Sintrom y hemorragia esta se revierte más rápidamente y es más económico que otros fármacos hemostáticos. Recomendado en guías clínicas.**Fecha recepción de la solicitud:** 09/06/08

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: complejo de protrombina humana**Nombre comercial:** Octaplex®**Laboratorio:** Octapharm S.A.**Grupo terapéutico.** Denominación: Factores de coagulación sanguínea. Código ATC: B02BD**Vía de administración:** Intravenosa**Tipo de dispensación:** Con receta médica. Hospitalaria (H).**Vía de registro:** Reconocimiento mutuo. Primera aprobación en Alemania.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de 1 unidad	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Octaplex 1 vial 20 ml	1 vial, 20 ml	6503980	265,1	218,40

La actividad del producto es = 0,6UI/mg, expresada como actividad del factor IX

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

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

El déficit grave aislado del factor VII conduce a una reducción de la formación de trombina y a una tendencia al sangrado debido al deterioro en la formación de fibrina y en la hemostasis primaria. El déficit

aislado del factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). El déficit aislado del factor II o del factor 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 llega a ser grave, se produce una tendencia al sangrado grave, caracterizada por hemorragias cerebrales o retroperitoneales más que por hemorragia muscular y articular. La insuficiencia hepática grave también da lugar a niveles muy reducidos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y a una tendencia clínica al sangrado que, 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 deficiencia de uno o varios de esos factores.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS::

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de las 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 cualquier factor de coagulación dependiente de la vitamina K cuando no se dispone de producto de factor de coagulación específico purificado.

Fecha de la primera autorización: 26.11.2005

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología Directrices generales:

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

La cantidad y la frecuencia de administración se deberá calcular basándose en cada paciente individual. Los intervalos de dosificación se deben adaptar a las diferentes semividas circulantes de los distintos factores de coagulación en el complejo de protrombina.

La dosis individual requerida solo puede calcularse basándose en la determinación regular 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, INR), y en la monitorización continua de la condición clínica del paciente.

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

Hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K: La dosis dependerá del INR previo al tratamiento y el INR diana. En la siguiente tabla se proporcionan las dosis aproximadas (ml/kg peso corporal del producto reconstituido) necesarias para conseguir normalizar el INR ($\approx 1,2$ en 1 hora) partiendo de distintos niveles iniciales de INR.

INR inicial	2-2,5	2,5-3	3-3,5	> 3,5
Dosis aproximada (ml de Octaplex/Kg peso corporal)	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9

La dosis unitaria no debe exceder las 3.000 U.I. (120 mL de Octaplex)

La corrección del antagonista de la vitamina K que induce un deterioro de la hemostasis persiste durante unas 6-8 horas. Sin embargo, los efectos de la vitamina K, si se administra al mismo tiempo, se consiguen habitualmente dentro de las 4-6 horas. Por lo tanto, no es necesario repetir el tratamiento con complejo de protrombina humana cuando se ha administrado vitamina K.

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

Hemorragia y profilaxis perioperatoria del déficit congénito de cualquiera de los factores de coagulación que dependen 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 factor II o X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor 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 Unidades Internacionales (relativas al estándar internacional para el factor de coagulación específico).

La actividad de una Unidad Internacional (UI) de un factor de coagulación equivale a la cantidad de ese factor en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis necesaria de factor X se basa en el dato empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor X en 0,017 UI/ml. La dosis necesaria se determina empleando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor X (UI/ml) x 59 donde 59 (ml/kg) es el inverso de la recuperación estimada.

Dosis necesaria para 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 emplear este valor en el cálculo.

Forma de administración

Disolver el producto. Octaplex debe administrarse por vía intravenosa. La perfusión debe comenzar a una velocidad de 1 ml por minuto, seguida de 2-3 ml por minuto, utilizando una técnica aséptica.

4.4 Farmacocinética.

Los intervalos de semivida plasmática son:

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

Octaplex se administra por vía intravenosa y por tanto está disponible de forma inmediata en el organismo.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

En los pacientes en tratamiento con warfarina, antagonista de la vitamina K como el sintrom, el riesgo de sangrado mayor es del 6,5% y es mortal en el 1% sobre todo por hemorragia intracraneal (Leissinger et al). El valor de INR está asociado con el riesgo de sangrado. La vitamina K intravenosa revierte el sangrado en 4-8 h, y este tiempo no disminuye por aumentar la dosis aunque si puede bajar el valor de INR y se puede dar resistencia a la warfarina durante 1 semana. Otra alternativa es el plasma, pero si el INR es muy elevado la cantidad de plasma que habría que dar para corregir el INR no se puede administrar en muchas ocasiones a los pacientes porque la sobrecarga de volumen no es tolerable en estos pacientes por razones de problemas cardíacos (Leissinger et al). Otra alternativa podría ser el uso de Novoseven (factor VII) pero de momento no tiene esta indicación apropiada y no se sabe realmente si la administración de únicamente uno de los factores puede ser una solución definitiva, son necesarios ensayos al respecto.

Nombre	Octaplex®	Plasma humano congelado	Vitamina K	Novoseven®
	Factores II, VII, IX, X			Factor VII
Presentación		Banco de sangre		VIAL 2,4 MG VIAL 1,2 MG (60 KUI)
Posología	1-2 ml / kg		2-5 mg	Dosis inicial de 90 mcg / kg
Características diferenciales		Riesgo de: - infección viral - Sobrecarga de volumen.	Revierte la anticoagulación de forma más lenta y menos controlada	

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se dispone del informe EPAR de la EMEA ni del informe CEDER de la FDA.

En fecha 17/06/08 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. Se dispone de 6 ensayos clínicos publicados y de 5 revisiones sistemáticas.

De los ensayos clínicos adicionales estudiados 2 comparan el fármaco evaluado con vitamina K y 1 con plasma congelado.

El nº de estudios considerados para realizar la evaluación son: revisiones sistemáticas 5 y ensayos clínicos

4. El resto de estudios no se han tenido en cuenta para realizar la evaluación por los motivos siguientes: en uno de los ensayos clínicos (3) la composición del complejo de protrombina no se correspondía con la del fármaco evaluado. Además, nos se dispone del texto completo del estudio de *Preston* sobre la eficacia y seguridad de los complejos de protrombina en pacientes anticoagulados.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Yasaka M, et al

Descripción. Estudia el efecto del concentrado de protrombina y la vitamina K, o ambos, en pacientes con hemorragia mayor complicada durante el tratamiento con warfarina.

- Nº de pacientes: 17

- Diseño: **no aleatorizado**.

- Tres brazos de tratamiento:

1. Complejo de protrombina concentrado, 500 UI o 1000 UI

2. Vitamina K 10-20 mg

3. Complejo de protrombina concentrado + vitamina K.

- Criterios de inclusión: Hemorragia mayor durante el tratamiento con warfarina

- Pérdidas: una muerte en el grupo de CP+ vit K.1 Muerte en el grupo de CP debida a una endocarditis infecciosa.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Concentrado protrombina+Vit K	Concentrado de protrombina	Vitamina K
N= número de pacientes	N = 11	N = 2	N = 4
INR inicial (mediana)	2,70 (2,70->10)	6,23	2,69 (2,03-3,35)
INR 10 min tras admón.	1,13 (0,91-1,36) p<0,01	1,36	No cambio
INR 12 a 24 horas tras admón.	1,06 p<0,01	2,07	1,28 (1,25-1,44) p=0,07

p respecto al INR inicial

Tabla 2. Lubetsky et al.

Descripción: Estudio prospectivo, **no randomizado**, **no controlado**, abierto, multicéntrico, fase II, en 5 centros de Israel y Rusia.

El objetivo es determinar la eficacia y seguridad de Octaplex® en 10 pacientes anticoagulados con hemorragia mayor y 10 pacientes anticoagulados que requerían cirugía, con una media de edad de 72,5 años (43-83) de los cuales 9 eran mujeres, recibieron una media de dosis de 26,1 UI/kg de peso para revertir la anticoagulación.

- Nº de pacientes: 20; 10 paciente con hemorragia y 10 pacientes anticoagulados que requerían cirugía.

- Diseño: Un solo brazo de tratamiento con Octaplex®

- Criterios de inclusión: Pacientes con hemorragia mayor definida según la necesidad de hospitalización para el control de los síntomas derivados de la hemorragia., la necesidad de intervención médica o quirúrgica urgente o de administración de productos derivados de la sangre para el control de la hemorragia o hemorragia retroperitoneal o del stma. Nervioso central.

Para participar en el estudio los pacientes debían estar en tto. Con antagonistas de la vitamina K y tener un INR basal >5 en caso de hemorragia o >3 para los procedimientos invasivos.

- Criterios de exclusión: Pacientes menores de 18 años, embarazadas o mujeres en periodo de lactancia, pacientes con evidencia de CID o hiperfibrinólisis. También se excluyó a aquellos pacientes que presentaban enfermedades sanguíneas congénitas, con antecedentes de trombocitopenia por heparina, hipersensibilidad manifiesta a productos derivados de la sangre o que hubieran recibido en los 4 meses previos al estudio productos derivados de la sangre.

- Tratamiento: 25-50 UI de factor IX/kg de peso y sin exceder 2-3 ml/min.

- La respuesta al tratamiento fue clasificada como buena, moderada o nula 1 hora tras la infusión, entendiendo como buena el cese de la hemorragia o descensos marcados del INR en la primera hora tras la admón.

- Pérdidas: Un paciente falleció durante el estudio.

- Respuesta clínica: La respuesta fue evaluada por los investigadores como buena en el 85% de los casos y moderada en los restantes.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	INR media (rango)
INR inicial	6,1 (2,1-12,8)
INR 10 min tras admón.	1,5 (1-2,1)
INR 24 horas tras admón.	2,5 (1,5-3,7)

Tabla 3. Boulis et al.

Descripción. Estudio randomizado y controlado que compara la velocidad en la corrección rápida de la anticoagulación con warfarina, y sus implicaciones, en pacientes tratados con concentrado de factor IX (contiene altas concentraciones de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K), 10 mg de vitamina K SC y plasma congelado o con 10 mg de vitamina K SC y plasma solo.

- Nº de pacientes: 13

- Diseño: **randomizado**.

- Dos brazos de tratamiento:

1. Plasma congelado (8 pacientes)

2. Concentrado de Factor IX + Plasma (5 pacientes)

- Criterios de inclusión: Pacientes con **hemorragia intracraneal** evidenciada por tomografía computarizada y un tiempo de protrombina mayor de 17 segundos.

La corrección de la anticoagulación fue definida tomando un INR<1,3

El valor utilizado para medir la corrección es **INR**; calculado como el cambio en el INR dividido entre el tiempo de corrección

- Pérdidas: una muerte en el grupo de CP+ vit K.1 Muerte en el grupo de CP debida a una endocarditis infecciosa.

Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Concentrado protrombina+Vit K + plasma (5 pacientes)	Plasma + Vit. K (8pacientes)	p
?INR	1,7 (1,33-2,07)	1,45 (1,18-1,72)	0,58
Tiempo de Corrección (h)	2,95 (2,49-3,41)	8,9 (7,39-10,41)	<0,01

Tabla 4. Riess HB et al.

- Nº de pacientes: 60 (27 mujeres [45%]) con una media de edad de 70 años [24-93] y un peso medio de 74 kg [48-132]. 60 pacientes recibieron al menos 1 dosis, 7 pacientes recibieron una segunda dosis y un paciente requirió la administración de tres dosis de Octaplex ®. A 24 pacientes se les administró también vitamina K en dosis de 2 a 60 mg, uno o varios días.

- Diseño: abierto, no randomizado

- Sin grupo control:

- Criterios de inclusión: pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K que requieran procedimientos invasivos urgentes o rápido control de hemorragia. El valor del INR fue fijado por los médicos responsables de cada paciente en función de la situación clínica. La velocidad inicial de infusión de Octaplex ® fue fijada en 1 ml/min, seguida de 2-3 mL/min.

- Criterios de exclusión:

1. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia 2. Pacientes con desordenes congénitos de la coagulación 3. Con historia, presente o pasada de actividad inhibitoria 4. Pacientes que hayan sufrido CID o hiperfibrinólisis 5. Que hubieran recibido en los 30 días previos al estudio algún producto derivado de la sangre 6. Exposición a agentes virales de la hepatitis en los 6 meses anteriores al estudio 7. Historia de hipersensibilidad a los productos derivados de la sangre. 8. Experiencia de trombocitopenia inducida por Heparina.

- Como medida de eficacia primaria fue utilizada la media geométrica de los tres primeros valores tras la admón de Octaplex ® (10, 30 y 60 minutos).

- El objetivo primario consistía en que la media geométrica de los tres primeros INR medidos fuera igual o menor que el INR diana fijado por el médico y se cumplió en el 85% de los casos (51/56)

- Pérdidas: Cuatro pacientes fueron excluidos por errores en la recogida de muestras. Cinco pacientes de los incluidos en el protocolo no completaron los 21 días del estudio (tres fallecieron, hubo una discontinuación y otro no acudió a la visita del día 21)

- Tipo de análisis: Por protocolo

Resultados		
Variable evaluada en el estudio	INR basal	INR media geométrica a los 10,30 y 60 min.
	2,8 (1,5-9,5)	1,1(1-1,9)

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Yasaka estudia el efecto de el concentrado de protrombina y la vitamina k, o ambos, en pacientes con hemorragia mayor complicada durante el tratamiento con warfarina y aunque presenta un comparador activo a las dosis habituales de tratamiento, el ensayo no es aleatorizado, dejando a elección del médico investigador la inclusión de los pacientes en uno u otro grupo de tratamiento. Se especifican los abandonos y exclusiones del estudio pero el análisis no se realiza por intención de tratar.
- En el trabajo de Lubetsky et al se prueba la eficacia y seguridad de Octaplex® en 10 pacientes anticoagulados con hemorragia mayor y 10 pacientes anticoagulados que requerían cirugía. Este estudio sólo presenta un grupo de tratamiento, no posee comparador, además este estudio fue financiado por el laboratorio titular de la comercialización de Octaplex ®.
- El trabajo de Boulis et al., es un estudio randomizado y controlado que compara la velocidad en la corrección rápida de la anticoagulación con warfarina. Se trata de un ensayo aleatorizado, donde se describen las exclusiones, además posee comparador activo. Aunque el número de pacientes resulta un tanto escaso; 5 pacientes en el brazo del concentrado de protrombina y 8 en el de plasma + vitamina K.
- También fue financiado por Octapharma el estudio de Hanno B. Riess que analiza la eficacia y seguridad de Octaplex ® en 60 pacientes pero presenta ningún comparador.

A pesar del reducido número de ensayos clínicos publicados varios estudios demuestran la mayor eficacia de los concentrados de protrombina frente a la vitamina K o el plasma. Estos dos últimos, aunque demuestran ser efectivos en revertir la anticoagulación emplean un tiempo mucho mayor, crítico en este tipo de pacientes.

El uso de plasma en cantidades terapéutica aporta a los pacientes una sobrecarga de volumen que puede ser nociva sobre todo en aquellos con cardiopatías.

En cuanto a la aplicabilidad clínica cabe resaltar que el perfil de pacientes estudiados en estos ensayos corresponde con la indicación para la que se solicita el fármaco; tanto pacientes con hemorragia en tratamiento con antagonistas de la vitamina K, como pacientes anticoagulados que requieren un intervención quirúrgica urgente.

Los comparadores son utilizados en la práctica habitual aunque con la aparición de recientes estudios que ponen de manifiesto la potencial aplicabilidad del factor VIIa recombinante en estas situaciones sería necesario realizar nuevos ensayos clínicos en los que se compare la eficacia de esta último frente a los complejos de protrombina ya que por el momento sólo se dispone de estudios en animales.

La variable evaluada (INR) es un resultado medido habitualmente en la clínica y la pauta de tratamiento es la recomendada que tiene en cuenta el peso del paciente y el INR diana.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Lesssinger CA et al en su revisión presentan los resultados de 14 estudio de los cuales solo tres son prospectivos, randomizados y controlados, cuatro son prospectivos no randomizados y 1 casos y controles; los restantes revisiones sistemáticas retrospectivas. Concluyen que los complejos de protrombina son rapidos y especificos en reemplazar los factores dependientes de la vitamina K y son necesarios más ensayos y más guías basadas en la evidencia. Mientras se hacen estos estudios los complejos de protrombina son superiores al plasma para la reversión de la hemorragia muy grave por warfarina, especialmente en aquellos pacientes con una suspensión importante de los factores dependientes de la vitamina K. El factor VII podría ser otra alternativa pero se necesitan estudios comparativos con el complejo de protrombina.

Las guías del American College of Chest Physicians de 2004, recogidas en Micromedex, para le manejo de un INR elevado o sangrado en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K recomiendan que si el INR es mayor de 9 y hay sangrado importante suspender el antagonista de la vitamina K, dar vitamina K iv 10 mg en infusión lenta y administrar plasma o complejo de protrombina según la urgencia de la situación, el Factor VII se puede considerar como alternativa, y la infusión de vitamina K se puede repetir cada 12 h. Si el sangrado pone en riesgo la vida recomiendan dar concentrado de protrombina más vitamina K.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes y graves la coagulación intravascular diseminada y el riesgo de transmisión de agentes virales en especial de parvovirus B19 y hepatitis.

En los 14 estudios de la revisión de *Cindy A. Lesssinger et al.* que incluían 460 pacientes que recibieron concentrado de complejo de protrombina no hubo evidencia clínica de coagulación intravascular diseminada, pero se describen 7 complicaciones trombóticas. Estos efectos adversos incluyen un infarto de miocardio 48 horas tras la administración del complejo de protrombina en un hombre con sepsis severa y fallo renal y cardiaco(25).+

Riess HB et al evalúan la seguridad monitorizando las reacciones adversas, los signos vitales tras la infusión, los marcadores de trombogenicidad, hematológicos y marcadores virales a distintos tiempos. Cuarenta de los 60 pacientes (67,5%) experimentaron un total de 126 reacciones adversas relacionadas con su situación clínica. en tres pacientes estas reacciones adversas podían estar relacionadas con la administración de Octaplex ®. Un paciente (1,9%) mostró PCR positiva para parvovirus B19 el día 21 tras la infusión sin síntomas asociados, sin que fuera positiva la muestra tomada el día 1. Este mismo paciente recibió 2 transfusiones el día 10 tras la administración de Octaplex ® que no fue posible analizar mientras que la fuente de plasma y el resto de viales de ese mismo lote dieron negativa la PCR para parvovirus B19. Los otros 2 eventos adversos relacionados con Octaplex ® fueron:

Sensación de quemazón en el punto de infusión en un paciente y empeoramiento de la HTA de base en una paciente.

En el estudio llevado a cabo por Aaron Lubetsky et al de los 20 pacientes 18 tenían serología positiva para el virus de la Hepatitis A y 9 para parvovirus B-19 antes de comenzar el estudio. No se registró ninguna seroconversión para la hepatitis A mientras que 3 pacientes adicionales dieron positivo para parvovirus B19, todos recibieron el mismo número de lote de Octaplex ® en el mismo centro. El análisis posterior de los viales no pudo descartar totalmente la posibilidad de transmisión de parvovirus B19.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Patologías del sistema inmune:La terapia de sustitución en raras ocasiones (>0,01% y <0,1%) puede llevar a la formación de anticuerpos circulantes que inhiben uno o más de los factores de complejo de protrombina humana. Si se producen tales inhibiciones, la condición se manifestará en sí misma como una respuesta clínica insuficiente. En estudios clínicos con Octaplex no se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico ni un incremento en la temperatura corporal aunque pueden ocurrir en raras ocasiones (>0,01% y <0,1%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: No se ha observado aumento de la temperatura corporal, aunque puede ocurrir en raras ocasiones (>0,01% y <0,1%).

Trastornos vasculares: Existe riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración de complejo de protrombina humana.

Trastornos del sistema nervioso: Raras veces aparecen cefaleas (>0,01% y <0,1%).

Alteraciones analíticas: En raras ocasiones (>0,01% y <0,1%) se ha observado un aumento transitorio de las transaminasas hepáticas.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

En pacientes con déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (ej. como la inducida por tratamiento con antagonistas de vitamina K), solo debe utilizarse Octaplex si es necesario una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los casos de hemorragias mayores o cirugía de emergencia. En otros casos por lo general es suficiente con la reducción de la dosis del antagonista 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 hipercoagulable 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 cuando se dispone de él.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la inyección/perfusión. En caso de shock deben seguirse las pautas médicas estándares para el tratamiento del 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, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el VIH y el VHB y el VHC. Las medidas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como VHA o el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (ej. con anemia hemolítica).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Octaplex a un paciente se deje constancia del nombre del medicamento y nº de lote administrado.

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban concentrados de complejo de protrombina derivados de plasma humano.

El tratamiento con productos derivados del plasma que contienen factores II, VII, IX, y X se ha asociado a trombosis.

Hay un riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes, con déficit congénito o adquirido son tratados con complejo de protrombina humana, sobre todo cuando se administran repetidamente.

Se debe observar la posible aparición de signos y 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 administre complejo de protrombina humana a pacientes con historia de enfermedad cardíaca coronaria, a los pacientes con enfermedad hepática, a pacientes peri o postoperatorios, a neonatos, o a pacientes con riesgo de evento tromboembólico o de coagulación intravascular diseminada. En cada una de esas situaciones, debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo de esas complicaciones.

No se dispone de ningún dato acerca del uso de Octaplex en caso de hemorragia perinatal debida a una deficiencia de vitamina K en el neonato. No se ha establecido la seguridad del empleo del complejo de protrombina humana ni en mujeres embarazadas ni durante el periodo de lactancia.

Los estudios en animales no son adecuados para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, al desarrollo embrio/fetal, al parto o al desarrollo postnatal. Por lo tanto, el complejo de protrombina humana sólo debe usarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Advertencias sobre excipientes:

Octaplex contiene 75-125 mg de sodio por vial. Esto debe ser considerado por pacientes con una dieta controlada en sodio.

-Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Alergia conocida a la heparina o historia de trombocitopenia inducida por heparina.

-Interacciones: Los productos de 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 los test de coagulación que son sensibles a la heparina en pacientes que reciben dosis elevadas de complejo de protrombina humana, hay que tener en cuenta la heparina como un componente del producto administrado.

7. AREA ECONÓMICA

	Octaplex 1 vial 20 ml (0,6 UI)	Novoseven® VIAL 2,4MG (120KUI)	Novoseven® VIAL 1,2 MG (60 KUI)
Precio unitario (PVL+IVA)	218,40	1324,48	668,93
Posología*	7 viales	3 viales	
Coste día*	1528,80	3973,44	

*la dosis de octaplex se ha calculado para un paciente de 70 kg y según ficha técnica, y la de Novoseven según la práctica en la CUN

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Las hemorragias son la mayor causa de morbilidad/mortalidad en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Revertir la anticoagulación es de vital importancia en pacientes con hemorragia activa o que requieren una intervención urgente. Las alternativas terapéuticas incluyen la administración de vitamina K o de plasma congelado. Ambos requieren un tiempo elevado para alcanzar el objetivo terapéutico de disminuir el INR. El plasma es potencialmente efectivo pero conlleva riesgos por la gran carga de volumen que supone, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos y un largo tiempo de administración.

Los concentrados de complejo de protrombina han demostrado ser eficaces en la corrección rápida del INR en pacientes anticoagulados. Hay pocos estudios comparativos con controlador activo, randomizados, y todos incluyen muy pocos pacientes por lo que es difícil establecer la eficacia comparativa. En uno de estos estudios (Boulis et al) añadir complejo de protrombina, al plasma y vitamina K, redujo el tiempo de corrección de aproximadamente 9 horas a 3 horas.

El complejo de protrombina también tiene el potencial riesgo que existe de transmisión de agentes virales y trombogenicidad.

El Factor VII recombinante se ha utilizado para esta indicación en ocasiones, puede ser efectivo en este tipo de situaciones aunque faltan ensayos clínicos comparativos, pero su coste es mayor que el de el concentrado de protrombina, aproximadamente 2500€ más.

Por ello, se recomienda la inclusión de Octaplex® en el formulario cuando sea necesario por la gravedad una corrección rápida del déficit de factores de la coagulación dependientes de vitamina K, como puede ser en pacientes en tratamiento con Sintrom®.

Se recomienda restringir el uso de Novoseven® a las indicaciones para las que está aprobado: tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de sufrir cirugía o procedimientos invasivos los siguientes grupos de pacientes

- en pacientes con hemofilia congénita con > 5 UB (Unidades Bethesda) de inhibidores a los factores de coagulación VIII o IX
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de Factor VII
- en pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y con rechazo previo o presente de resistencia a transfusiones de plaquetas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Masahiro Yasaka, Ttosiyuki Sakata, Kazuo Minematsu, Hiroaki Naritomi. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thrombosis research* 108 (2003) 25-30
2. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113–1118; discussion 1118–1119.
3. Taberner DA, Thomson JM, Poller L. Comparison of prothrombin complex concentrate and vitamin K1 in oral anticoagulant reversal. *Br Med J* 1976;2:83–85.
4. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006;118:313–320.
5. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004;113:371–378.
6. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): Efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116:619–624.
7. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001;115:998–1001.
8. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14:458–461.
9. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): Efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116:619–624.
10. Aryeh Shander M.D., FCCP, FCCM and Lawrence T. Goodnough, M.D. Update on Transfusion Medicine. *Pharmacotherapy* 2007;27 575-685.
11. Cindy A. Lessinger, Philip M. Blatt, W. Keith Hoots, Bruce Ewenstein. "Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature". *Am. J. Hematol.* 83:137-143, 2008.
12. Thorsten steiner et al. Intracerebral Hemorrhage associated With oral Anticoagulant Therapy. *Current Practices and Unresolved Questions. Stroke* .2006;37:256-262
13. Ross I Baker et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Austrian Society of Thrombosis and Hemostasis. *MJA* 2004;181:492-497
14. Köhler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* ,1999 Aug 15;95 (4 suppl1)
15. Hanno B. Riess et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Research* (2007)121, 9-16
16. Warfarin. Micromedex.