

DENOMINACIÓN DISTINTIVA**ADVATE****DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Octocog alfa
(Factor VIII de la coagulación sanguínea humana de origen ADN recombinante)

FORMA FARMACÉUTICA

Solución

FÓRMULA

Cada frasco ampula contiene:

Octocog alfa (Factor VIII de la coagulación sanguínea humana de origen ADN recombinante)	250 UI	500 UI	1000 UI
Agua estéril para uso inyectable	5.0 mL	5.0 mL	5.0 mL

Un frasco ampula de polvo liofilizado contiene Octocog alfa expresado en UI (Unidades Internacionales) 250 UI, 500 UI y 1000 UI nominales, respectivamente, de acuerdo a la presentación.

El polvo liofilizado se reconstituye con 5 mL del diluyente (agua estéril para uso inyectable).

La solución reconstituida con 5 mL de agua estéril para uso inyectable, contiene nominalmente 50 UI/mL, 100 UI/mL y 200 UI/mL de Octocog alfa/mL, respectivamente.

Actividad específica: aproximadamente 4,000 – 10,000 UI/mg proteína.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ADVATE es un Factor VIII de la coagulación sanguínea humana de origen ADN recombinante, indicado para:

- Control y prevención de los episodios de hemorragias causados por deficiencia congénita o adquirida del Factor VIII de la coagulación (Hemofilia A) en adultos y niños.
- Manejo perioperatorio en adultos y niños con Hemofilia A.
- Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragias en adultos y niños con Hemofilia A.

ADVATE no está indicado en pacientes con la enfermedad de von Willebrand.

La identificación del defecto de la coagulación como una deficiencia del Factor VIII es esencial antes de la administración de ADVATE. No se espera beneficio con la administración de este producto en el tratamiento de las deficiencias de otros factores de coagulación.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

ADVATE es una glicoproteína que contiene 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando el paciente con hemofilia es infundido, el Factor VIII se fija al factor de von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El complejo FVIII/ Factor de von Willebrand se distribuye primariamente en el espacio intravascular.

Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos; Factor VIII de la coagulación sanguínea.

ADVATE contiene Factor VIII de la coagulación sanguínea humana recombinante ADNr, una glicoproteína que tiene una secuencia de aminoácidos comparable con el Factor VIII humano, y modificaciones post-translacionales que son similares a la presentes en las moléculas derivadas del plasma. El Factor VIII activado actúa como un cofactor del Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. La activación del Factor X convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno a fibrina y entonces se forma un coágulo de fibrina.

La determinación del tiempo de protrombina parcial activada (TTPa) es el ensayo *in vitro* que se utiliza convencionalmente para medir actividad funcional de FVIII. El TTPa esta prolongado en pacientes con Hemofilia A. El tratamiento con ADVATE normaliza el TTPa en el período en que la dosis es efectiva, mediante la corrección temporal de la deficiencia de factor y de la tendencia al sangrado. El nivel requerido para alcanzar una hemostasia adecuada varía en dependencia de la localización anatómica y de la severidad del evento traumático, si lo hubiera.

Propiedades Farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE fueron realizados con pacientes con hemofilia A grave a moderada (Valor basal de Factor VIII \leq 2%).

Un total de 260 pacientes proporcionaron los parámetros farmacocinéticos que se incluyeron en el conjunto del análisis farmacocinético completo de ADVATE. De este conjunto de análisis, se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos de 208 sujetos incluidos en el conjunto de análisis por protocolo farmacocinético. Las categorías de estos análisis para infantes (1 mes y menos de 2 años de edad), niños (de 2 a <12 años de edad), adolescentes (12 a <16 años de edad) y adultos (de 16 años de edad y mayores) fueron utilizados para resumir los parámetros farmacocinéticos, donde la edad se definió como la edad en el momento de la infusión de ADVATE para determinar farmacocinética.

Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos de ADVATE por Grupo de Edad

Parámetro (Promedio ± Desviación estándar)	Infantes (n=7)	Niños (n=56)	Adolescentes (n=35)	Adultos ^a (n=162)
ABC total (UI·h/dL)	1240±330	1263.40±470.90	1300±469	1554.88±507.92
Recuperación Incremental Ajustada en la C máx. (UI/dLpor UI/Kg) ^b	2.07±0.54	1.91±0.50	2.23±0.61	2.54±0.60
Vida media (h)	8.67±1.43	10.22±2.72	12.00±2.92	12.96±4.02
Concentración post-infusión Máxima en el plasma (UI/dL)	104±27	97.16±27.13	103±25	112.35±30.27
Tiempo de Residencia Media (h)	10.42±2.54	12.87±3.70	14.89±4.61	16.37±5.80
Volumen de distribución en el estado estacionario (dL/Kg)	0.43±0.10	0.55±0.15	0.60±0.14	0.55±0.17
Aclaramiento (mL/(Kg·h))	4.26±1.00	4.53±1.51	4.21±1.16	3.56±1.21

^a 162 sujetos proporcionaron las evaluaciones de farmacocinética.

^b Calculado como (Cmax – nivel basal d Factor VIII), dividido por la dosis en UI/Kg, donde Cmax es la máxima después de la infusión del Factor VIII de medición.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia hemostática de ADVATE en esta población son similares a la de pacientes adultos. La recuperación ajustada y la vida media terminal fueron de aproximadamente 20% menores en niños que en adultos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, a los excipientes, o a las proteínas de ratón o de hámster.

PRECAUCIONES GENERALES

Anafilaxia y Reacciones de Hipersensibilidad:

Son posibles y se han documentado reacciones de hipersensibilidad tipo alérgica, que incluyen la anafilaxia, se han manifestado como mareo, parestesias, rash o erupción cutánea, acaloramiento, tumefacción de la cara, urticaria y prurito.

Se recomienda discontinuar el uso de ADVATE en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, en tal caso administrar el tratamiento de emergencia apropiado.

Anticuerpos neutralizantes:

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de los pacientes con Hemofilia A. Estos inhibidores normalmente son inmunoglobulinas de tipo IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del Factor VIII, los mismos se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma practicando el ensayo Bethesda modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con el grado de exposición al Factor VIII, presentándose el riesgo más alto durante los primeros 20 días de la exposición, y a otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de desarrollar inhibidores depende de diversos factores relacionados con características del paciente (por ejemplo, tipo de mutación del gen del Factor VIII, historia familiar, etnicidad) los cuales se cree representan los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de inhibidores.

Se ha documentado el desarrollo de inhibidores predominantemente en pacientes no tratados previamente.

Si por alguna razón se ha omitido la aplicación de una dosis, de inmediato debe ser administrada y continuar en el esquema de dosificación habitual indicado. **NO administrar dosis múltiples.**

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La seguridad del uso de ADVATE en mujeres embarazadas o lactantes no ha sido establecida. Los médicos deben considerar cuidadosamente el riesgo y beneficio potencial de cada paciente antes de prescribir ADVATE.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Reacciones adversas documentadas en los estudios clínicos

Durante los estudios clínicos con ADVATE, en los que participaron 450 individuos, el conjunto de análisis de seguridad incluyó 418 pacientes con al menos una exposición a ADVATE a partir de 12 estudios clínicos: 069901, 060102, BLB-200-01, 060101, 060401, 069902, 060403, 060201, 060103, 060702, 060601 y 060801.

Un total de 93 reacciones adversas (RAM) se registraron en 45 de los 418 pacientes tratados. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen la inhibición del FVIII, fiebre y dolor de cabeza. De éstas, 17 RAM de inhibición del FVIII se consideraron graves. La inhibición del Factor VIII fue la RAM más frecuente que se reportó en el 4,1% de los pacientes tratados (n = 17). De las 93 RAM, ninguna fue reportada en recién nacidos (de 0 a <1 mes de edad), 30 se reportaron en 20/60 infantes (de 1 mes a < 2 años de edad), 7 RAM en 3/68 niños (de 2 a <12 años de edad), 10 se reportaron en 5/38 adolescentes (2 a <12 años de edad), y 46 RAM en 17/147 adultos (16 años y mayores).

Resumen de las RAM más frecuentes recopiladas del programa clínico de ADVATE^a

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR - AMPLIA

Clase de sistema órgano MedDRA	Término MedDRA preferido	Cantidad de individuos	Tasa de RAM (% de individuos) ^b	Categoría de frecuencia
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Inhibición del FVIII ^c	17	4.07	Frecuente
	Linfangitis	1	0.24	Poco frecuente
TRASTORNOS CARDÍACOS	Palpitaciones	1	0.24	Poco frecuente
TRASTORNOS OCULARES	Inflamación de los ojos	1	0.24	Poco frecuente
TRASTORNOS GASTRO-INTESTINALES	Dolor en la parte alta del abdomen	2	0.48	Poco frecuente
	Diarrea	2	0.48	Poco frecuente
	Náusea	1	0.24	Poco frecuente
	Vómito	1	0.24	Poco frecuente
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES EN EL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	Fiebre	6	1.44	Frecuente
	Molestias en el pecho	1	0.24	Poco frecuente
	Dolor de pecho	1	0.24	Poco frecuente
	Escalofríos	1	0.24	Poco frecuente
	Sensación anormal	1	0.24	Poco frecuente
	Edema periférico	1	0.24	Poco frecuente
	Hematoma en el sitio de punción del vaso	1	0.24	Poco frecuente
INFECCIONES E INFESTACIONES	Influenza	1	0.24	Poco frecuente
	Laringitis	1	0.24	Poco frecuente
LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTO	Complicación después del procedimiento	1	0.24	Poco frecuente
	Hemorragia después del procedimiento	1	0.24	Poco frecuente
	Reacción en el lugar del procedimiento	1	0.24	Poco frecuente

INVESTIGACIONES	Disminución en el nivel de Factor VIII	1	0.24	Poco frecuente
	Disminución en el valor de hematocrito	1	0.24	Poco frecuente
	Prueba de laboratorio anormal	1	0.24	Poco frecuente
	Conteo de monocitos incrementado	1	0.24	Poco frecuente
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Cefalea	7	2.14	Frecuente
	Mareo	4	1.28	Frecuente
	Deterioro de la memoria	1	0.24	Poco frecuente
	Migraña	1	0.24	Poco frecuente
	Sincope	1	0.24	Poco frecuente
	Temblor	1	0.24	Poco frecuente
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y DEL MEDIASTINO	Disnea	2	0.48	Poco frecuente
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Hiperhidrosis	2	0.48	Poco frecuente
	Prurito	2	0.48	Poco frecuente
	Erupción cutánea	4	0.96	Poco frecuente
	Urticaria	1	0.24	Poco frecuente
TRASTORNOS VASCULARES	Hematoma	1	0.24	Poco frecuente
	Acaloramiento	2	0.48	Poco frecuente
	Palidez	1	0.24	Poco frecuente

Leyenda: La frecuencia ha sido evaluada con los siguientes criterios: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$).

^a RAM se definen como todas las RAM relacionadas con el producto de investigación: 93

^b El porcentaje se basa en la cantidad total de individuos que recibieron ADVATE: 418.

^c En el estudio 060103 (PUP), 16 pacientes reportaron RAM de desarrollo de inhibidor. En el estudio 060201 se reportó 1 paciente con RAM de desarrollo de inhibidor que no fue confirmado. En el estudio 069901, 1 paciente tuvo un inhibidor que no fue reportado como una RAM. En total fueron 17 inhibidores confirmados que se reportaron en 17 pacientes.

Un total de 276 pacientes con diagnóstico de hemofilia A grave a moderada (FVIII $\leq 2\%$), participaron en los estudios, los cuales requirieron un mínimo de 150 días de exposición a concentrados del Factor VIII en el caso de adultos y niños mayores, y de 50 días de exposición en niños menores de 6 años de edad antes de su participación. Entre estos pacientes, uno presentó

evidencia de inhibidor del Factor VIII. Este paciente manifestó un título del inhibidor bajo (2.0 UB por el ensayo Bethesda) después de 26 días de exposición. Las pruebas de seguimiento del inhibidor en este individuo después de retirarlo del estudio fueron negativas.

Entre todos los estudios, la exposición media de ADVATE fue 97.0 días de exposición por paciente (rango de 1 a 709) para los pacientes tratados previamente. La incidencia global y el IC del 95% para todo el desarrollo de inhibidores de FVIII (alto o bajo) fue de 0.36% (1 de 276), IC 95%: 0.009 a 2.002% sobre la base de 276 pacientes tratados previamente. Los resultados de incidencia de título bajo y el título general (bajo y alto) son las mismas. La incidencia de títulos elevados en un IC 95% para el desarrollo de inhibidores de FVIII fue de 0.00% (0 de 276), IC 95%: 0.000 a 1.328%

Adicionalmente, 16 de los 55 pacientes sin tratamiento previo desarrollaron inhibidores de FVIII: 7 pacientes desarrollaron inhibidores de alto título y 9 desarrollaron título de inhibidores bajo, uno de los cuales a su vez fue clasificado como un inhibidor de tipo transitorio.

Reacciones adversas post-comercialización

Además de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas han sido documentadas en la experiencia posterior a la comercialización. Estas reacciones adversas están enlistadas por el término MedDRA preferido en orden de gravedad.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO: Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad.

CONDICIONES GENERALES Y DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN: Reacción en el sitio de inyección, fatiga y malestar general.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No existen interacciones medicamentosas reportadas con ADVATE. No se han realizado estudios de interacción con ADVATE.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se recomienda que, siempre que sea posible, se realicen las pruebas de laboratorio adecuadas incluyendo la actividad del FVIII:C con el plasma del paciente en los intervalos apropiados para asegurar que se han logrado los niveles adecuados de Factor VIII y que éstos se mantienen.

Se debe sospechar la presencia de un inhibidor en aquellos casos en que el nivel de Factor VIII del paciente no aumenta como sería de esperar o si no se controla el sangrado tras la administración de la dosis apropiada. La realización de los procedimientos adecuados de laboratorio puede demostrar la presencia de un inhibidor y cuantificarlo en términos del número de unidades Bethesda (UB) por mL (es decir, la cantidad de actividad de Factor VIII neutralizada por un mL de plasma del paciente). Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 UB/mL, la administración de una cantidad adicional de concentrado de FAH puede neutralizar al inhibidor, permitiendo así una adecuada respuesta hemostática. En esta situación es necesario un monitoreo adecuado de los niveles plasmáticos de Factor VIII mediante pruebas de laboratorio.

Los títulos de inhibidores superiores a 10 UB/mL pueden imposibilitar o hacer poco práctico el control de la hemostasia con concentrados de FAH debido a las grandes dosis requeridas. Además,

el título de inhibidores puede incrementarse tras la infusión de FAH como resultado de una respuesta anamnéstica contra el Factor VIII. El tratamiento o la prevención de sangrados en estos pacientes exigen el uso de enfoques y de agentes terapéuticos alternativos.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

- No se hicieron estudios con el ingrediente activo de ADVATE para evaluar su potencial mutagénico o carcinogénico. La línea de células CHO que se emplea para producir ADVATE se deriva de las que se utilizan en la biosíntesis del FAHr RECOMBINATE. ADVATE ha demostrado ser comparable al FAHr de RECOMBINATE con respecto a sus propiedades bioquímicas y fisicoquímicas, así como sus propiedades farmacológicas y toxicológicas in vivo en estudios no clínicos. Por inferencia, se esperaría que el FAHr de RECOMBINATE y ADVATE tengan potencial mutagénico y cancerígeno equivalente.
- Se analizó la mutagenicidad del FAHr de RECOMBINATE en dosis que superan considerablemente las concentraciones en plasma in vitro, y en dosis hasta diez veces la dosis clínica máxima prevista in vivo. A esta concentración, RECOMBINATE no ocasionó mutaciones inversas, aberraciones cromosómicas o aumento en la formación de micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de médula ósea. No se han hecho estudios en animales para evaluar el potencial cancerígeno.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe efectuarse bajo la supervisión de un profesional experimentado en el manejo de la Hemofilia.

Dosis:

La dosificación y duración dependerá de la gravedad de la deficiencia del Factor VIII, la localización, el grado de la hemorragia, y el estado clínico del paciente. En casos de cirugía mayor o hemorragias que pongan en riesgo la vida es especialmente importante el control cuidadoso de la terapia de reemplazo.

El aumento máximo esperado in vivo en la concentración del Factor VIII expresada como UI/dL de plasma o el porcentaje del valor normal puede calcularse multiplicando la dosis administrada por Kg de peso corporal (UI/Kg) por 2.

El incremento máximo esperado en el nivel de FVIII expresado en UI/dL (o en % del valor normal) puede ser estimado utilizando las siguientes fórmulas:

$$\text{UI/dL (o \% del valor normal)} = [\text{Dosis total (UI)/peso corporal (Kg)} \times 2 \text{ (UI/dL)/(UI/Kg)}]$$

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR - AMPLIA

o

Dosis [UI] = Peso corporal (Kg) x Incremento de nivel de FVIII deseado (UI/dL o % del valor normal x 0.5 (UI/Kg por UI/dL)

Ejemplos (suponiendo que la concentración inicial del Factor VIII del paciente es < 1% del valor normal):

1. Una dosis de 1750 UI de ADVATE administradas a un paciente de 70 Kg producirá un aumento máximo del nivel de Factor VIII después de la infusión de 1750 UI x [(2 UI/dL)/(UI/Kg)]/(70 Kg) = 50 UI/dL (50% del valor normal).
2. Se necesita un nivel pico de 70% en un niño de 40 Kg. En este caso la dosis apropiada sería 70 UI/dL/[(2 UI/dL)/(UI/Kg)] x 40 Kg = 1400 UI.

Basar la dosis y la frecuencia teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente. En los pacientes puede variar la farmacocinética (por ejemplo, la vida media, la recuperación *in vivo*) y por tanto la respuesta clínica a ADVATE. Aunque es posible calcular la dosis utilizando la fórmula anterior, es muy recomendable que, cuando sea posible, se realicen pruebas de laboratorio apropiadas que incluyan de ensayos seriados de la actividad del Factor VIII.

Bajo ciertas circunstancias, se pueden requerir cantidades mayores de las calculadas, especialmente en el caso de inhibidores de bajo título. Si no se controla la hemorragia con la dosis recomendada, debe determinarse la concentración del Factor VIII en plasma y debe administrarse una dosis suficiente de ADVATE para obtener una respuesta clínica satisfactoria.

1. Control y prevención de episodios de hemorragia

En la tabla 1 se presenta una guía para la dosificación en el tratamiento de episodios de hemorragia. El control cuidadoso de la dosificación es especialmente importante en caso de hemorragias que pongan en riesgo la vida.

Tabla 1. Guía para determinar los niveles diana en plasma de ADVATE para lograr la prevención y control de episodios hemorrágicos

Intensidad de la hemorragia	Actividad máxima del Factor VIII necesaria en la sangre después de la inyección (como % del valor Normal o UI/dL)	Frecuencia de la infusión
Menor Hemartrosis precoz, episodio de hemorragia muscular o episodio de hemorragia oral leve.	20-40	Repetir las infusiones cada 12 a 24 horas (de 8 a 24 horas en pacientes menores de 6 años) durante al menos 1 día hasta que se resuelva el episodio hemorrágico (lo que se indica mediante el alivio del dolor) o que se logre curación.

Moderada Hemartrosis más extensa, episodio de hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir las infusiones cada 12 a 24 horas (8 a 24 horas en pacientes menores de 6 años) durante 3 días (normalmente) o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad.
Grave Episodios de hemorragia que pongan en riesgo la vida, como lesión en la cabeza, episodio de hemorragia en la garganta o dolor abdominal grave.	60-100	Repetir las infusiones cada 8 a 24 horas (6 a 12 horas en pacientes menores de 6 años) hasta que se haya resuelto el episodio hemorrágico.

2. Manejo perioperatorio.

En la tabla 2 se presenta una guía de la dosificación para la prevención y control de episodios de hemorragias antes o durante cirugías. El control cuidadoso de la dosificación y la duración del tratamiento es especialmente importante en casos de cirugía mayor.

Tabla 2. Guía para determinar los niveles diana en plasma de ADVATE para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento	Actividad máxima del Factor VIII necesaria en la sangre después de la inyección (como % del valor Normal o UI/dL)	Frecuencia de la infusión
Cirugía menor, incluyendo extracción dental	60-100	Dar una sola infusión en bolo comenzando 1 hora antes de la operación, con dosificación adicional opcional cada 12 a 24 horas según sea necesario para controlar la hemorragia. Para procedimientos dentales puede considerarse tratamiento adjunto.
Cirugía mayor (ejemplo: incluye la cirugía intracraneal, intraabdominal o intratorácica y cirugía de reemplazo articular)	80-120 (pre- y post-operatorio)	Infusión de reemplazo en bolo, repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas (6 a 24 horas en pacientes menores de 6 años), dependiendo de la concentración deseada del Factor VIII y el estado de cicatrización de la herida.

3. Profilaxis de rutina

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes que presentan hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI del Factor VIII por kg de peso corporal en intervalos de 2 a 3 días. En pacientes menores de 6 años se recomiendan dosis de 20 a 50 UI del Factor VIII por Kg de peso corporal, de 3 a 4 veces por semana.

Es posible utilizar dosis mayores (40 a 100 UI/Kg) para abarcar periodos más prolongados (es decir, los fines de semana).

Monitoreo Médico.

a) Para un monitoreo más preciso de la dosificación y de la frecuencia de las aplicaciones durante el periodo de tratamiento, se recomienda efectuar determinaciones de los niveles plasmáticos del Factor VIII. Especialmente en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, resulta imprescindible el monitoreo analítico preciso de la terapia de reemplazo (actividad del Factor VIII).

b) Pacientes con inhibidores

Si en un paciente no se obtienen los niveles de actividad del Factor VIII esperados en el plasma, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se deberá evaluar el desarrollo de inhibidores del Factor VIII.

En el caso de niveles plasmáticos de inhibidor menores a 10 Unidades Bethesda (UB)/mL, la administración de Factor VIII humano adicional puede neutralizar a los inhibidores. En los pacientes que presentan niveles plasmáticos de inhibidor superiores a 10 UB/mL o respuesta anamnésica elevada, el control de la hemostasia mediante la aplicación de Factor VIII puede ser imposible o impracticable, por ello es necesario efectuar un tratamiento anti-inhibidor específico adecuado. Este tratamiento sólo debe ser efectuado por un profesional experimentado en hemofilia. Ver también "PRECAUCIONES GENERALES".

Vía de administración:

ADVATE se debe inyectar por vía intravenosa.

Inspeccione el producto reconstituido en busca de materias particuladas o cambios de coloración antes de la administración. La solución debe ser clara y transparente.

ADVATE debe ser administrado a temperatura ambiente no más de 3 horas después de su reconstitución.

La solución reconstituída en el diluyente, se administra:

- por infusión por un profesional experto.
- autoaplicación en caso de que el paciente haya recibido el entrenamiento apropiado.

Velocidad de administración:

La preparación se puede administrar a una velocidad máxima de 10 ml por minuto y respetar el nivel de aceptación del paciente.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

De todas las infusiones administradas durante los estudios clínicos, 0.9% de estas fueron >100 UI/Kg. No se identificaron problemas de seguridad relacionados con estas infusiones. En estos estudios ningún paciente recibió una dosis >208 UI/Kg.

PRESENTACIONES

Cada envase de ADVATE contiene:

- 1 frasco ampula conteniendo ADVATE (frasco ampula con polvo liofilizado) en presentación de 250 UI, 500 UI o 1000 UI.
- 1 frasco ampula conteniendo agua estéril para uso inyectable (frasco ampula con diluyente).
- 1 dispositivo BAXJECT II para reconstitución de la solución.
- 1 jeringa desechable de 10 mL.
- 2 toallitas impregnadas con alcohol.
- Instructivo.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO**Condiciones de conservación de ADVATE**

- Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C.
- No se congele.
- Protéjase de la luz.
- No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta y en el envase.

Conservación de la solución reconstituida:

- Este producto es para ser utilizado en una única aplicación en la dosis prescrita.
 - Hecha la mezcla, el producto se conserva máximo durante 3 horas a temperatura ambiente, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.
 - **No refrigerar el producto después de la preparación.**
 - La solución no utilizada debe ser eliminada apropiadamente.
-

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en Austria por:

Baxter AG

Lange Allee 24,
A-1220 Viena, Austria.

o

Hecho en Suiza por:

Baxter BioScience Manufacturing Sarl

Route de Pierre-a-Bot 111,
2000 Neuchatel, Suiza.

Acondicionado en Bélgica por:

Baxter S.A.

Boulevard René Branquart 80,
B-7860 Lessines, Bélgica.

Biofármaco fabricado en Suiza por:

Baxter BioScience Manufacturing Sarl

Route de Pierre-a-Bot 111,
2000 Neuchatel, Suiza.

Lugar del Envasado primario:

Baxter AG

Viena, Austria

y

Baxter BioScience Manufacturing Sarl

Neuchatel, Suiza

Importado y Distribuido por:

Baxter, S.A. de C.V.

Av. de los 50 Metros No. 2,
CIVAC, C.P. 62578,
Jiutepec, Morelos, México.

NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO

Reg. No. 287M2012 SSA IV

Clave de IPP:

No aplica debido a que COFEPRIS ya no asigna esta clave a la IPP.

Baxter, ADVATE y BAXJECT marcas de Baxter International Inc.
