

INFORMACION SUCINTA ADVATE

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: ADVATE

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Cada frasco-ampolla del producto contiene 250 UI/vial
500 UI/vial, 1000 UI/vial

FORMA FARMACEUTICA: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

PRESENTACION COMERCIAL: El producto viene en presentación por Caja x 1 frasco vial + solvente agua para inyección por 2 mL + 1 Baxject II., y caja que contiene: 1 miniequipo de perfusión Terumo, 1 jeringa estéril desechable x 10 mL, 2 toallitas impregnadas de alcohol, 2 apósitos adhesivos.

INDICACIONES: Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con Hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE no contiene factor Von Willebrand en cantidades efectivas farmacológicamente y por lo tanto no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al Octocog-Alfa, proteínas del ratón o del Hamster, o cualquier otro de los ingredientes de ADVATE.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO: Reacciones de hipersensibilidad:

Con ADVATE se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico., incluyendo anafilaxis. El medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y de hámster. Se debe informar a los pacientes en caso de cuales síntomas deben interrumpir el tratamiento y consultar con su médico de forma inmediata. Se debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de que se produzca shock se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

Formación de Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida que aparece durante el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Esos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro coagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades de Bethesda (U.B.)/ml de plasma empleando el ensayo modificado. En pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores ambientales y genéticos. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición.

Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto. En general, en todos los pacientes tratados con un factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperado, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de sustitución de factor VIII puede no ser efectiva y se deberán considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes deberá estar dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Aplicación incorrecta

La aplicación incorrecta (intra-arterial o paravenosa) de Advate reconstituido en 2 ml, puede llevar a una leve y corta reacción en el sitio de inyección, como moretones o eritema.

Complicación relacionada con el catéter en el tratamiento

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso (CVAD) debe considerarse el riesgo de complicaciones relacionadas con CVAD incluyendo infecciones locales, bacteremia y trombosis del lado del catéter. Consideraciones relativas al excipiente Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,45mmol de sodio (10 mg) por vial, lo cual debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

Es indispensable registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADVATE a un paciente para poder mantener una relación entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción con factor VIII. Dado los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia clínica relacionada con el uso de factor VIII durante el embarazo y el período de lactancia. Por lo tanto, sólo debe utilizarse factor VIII durante el embarazo y el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADVATE sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula.

REACCIONES ADVERSAS/ EFECTOS COLATERALES

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y se registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM reportadas fueron por causa del desarrollo de anticuerpos neutralizantes del factor VIII (inhibidores).

La hipersensibilidad y las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzadas en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, tirantez en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia) se observaron con poca frecuencia pero, en algunos casos, pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

Se puede observar desarrollo de anticuerpos a la proteína de ratón y/o hámster con reacciones de hipersensibilidad asociadas.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII. Si aparecen tales inhibidores, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 4 indica la frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y procedente de informes espontáneos; la tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS y Nivel de término preferido)

Las frecuencias se han clasificado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 2 Frecuencia de las reacciones medicamentosas adversas (RMA) en ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
Clasificación de sistemas orgánicos del MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia^a
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Inhibición del Factor VIII	Infrecuentes (PTP) ^d Muy frecuentes (PNTP) ^d
	Linfangitis	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia desconocida
	Hipersensibilidad ^c	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Infrecuentes
	Problemas de memoria	Infrecuentes
	Síncope	Infrecuentes
	Temblores	Infrecuentes

	Migraña	Infrecuentes
	Disgeusia	Infrecuentes
Trastornos oculares	Inflamación ocular	Infrecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Infrecuentes
Trastornos vasculares	Hematoma	Infrecuentes
	Sofocos	Infrecuentes
	Palidez	Infrecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea	Infrecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Infrecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Infrecuentes
	Náuseas	Infrecuentes
	Vómitos	Infrecuentes
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	Infrecuentes
	Erupción cutánea	Infrecuentes
	Hiperhidrosis	Infrecuentes
	Urticaria	Infrecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Infrecuentes
	Dolor torácico	Infrecuentes
	Malestar torácico	Infrecuentes
	Escalofríos	Infrecuentes
	Sensación anormal	Infrecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Infrecuentes
	Fatiga	Frecuencia desconocida
	Reacción en la zona de inyección	Frecuencia desconocida
	Malestar general	Frecuencia desconocida
Exploraciones complementarias	Recuento elevado de monocitos	Infrecuentes
	Nivel reducido de Factor VIII de coagulación ^b	Infrecuentes
	Descenso del hematocrito	Infrecuentes
	Prueba de laboratorio anormal	Infrecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicaciones del procedimiento	Infrecuentes
	Hemorragia después del procedimiento	Infrecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Infrecuentes

^a Calculado según un número total único de pacientes que recibieron ADVATE (418)

^b El descenso inesperado de los niveles de Factor VIII de coagulación se produjo en un paciente durante la infusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 del postoperatorio). Se mantuvo la hemostasia durante todo este periodo y tanto los niveles plasmáticos de Factor VIII como los niveles de depuración volvieron a los niveles adecuados en el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del Factor VIII realizados tras la finalización de la infusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.

^c RMA explicadas en la sección siguiente.

^d La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PNTP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

RMA específicas para residuos del proceso de manufactura

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos contra las proteínas de las células de ovario de hámster chino (CHO), 3 mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa en los títulos, 4 mostraron picos sostenidos o picos momentáneos y un paciente mostró ambos, pero no tuvo ningún otro síntoma clínico. De los 229 pacientes tratados a los que se realizó una evaluación de los anticuerpos anti- IgG murina, 10 mostraron una tendencia ascendente, dos mostraron un pico sostenido o pico momentáneo y un paciente mostró ambos. Cuatro de estos pacientes sufrieron episodios aislados de urticaria, prurito, erupción cutánea y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

Hipersensibilidad

Las reacciones de tipo alérgico incluyen la anafilaxia y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, hinchazón de la cara, urticaria y prurito.

Población pediátrica

En los estudios clínicos no se han notado diferencias específicas por edad en las RMA excepto el desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos no tratados previamente (PNTP) y complicaciones relacionadas con el catéter.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones medicamentosas adversas después de la autorización. Ello permite un monitoreo continuado de la relación riesgo/beneficio del medicamento.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de un equipo de resucitación, disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION: No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE

CONDICION DE VENTA: Con Formula Facultativa

TITULAR DE LA LICENCIA DE MERCADEO: Baxalta Colombia S.A.S.

NUMERO DEL REGISTRO SANITARIO:

ADVATE 250: INVIMA 2020MBT-0009158-R1

ADVATE 500: INVIMA 2020MBT-0009160-R1

ADVATE 1000: INVIMA 2020MBT-0009158-R1

Versión 1 de Abril de 2018