INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

ADVATE®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Octocog alfa

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma Farmacéutica: Solución

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco

FÓRMULA

El frasco ámpula con polvo liofilizado contiene:

Octocog alfa	250 UI	500 UI	1000 UI	1500 UI
Excipiente cs				

Factor VIII de la coagulación sanguínea de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

El frasco ámpula con diluyente contiene: Agua estéril para uso inyectable	5 mL o 2 mL	5 mL o 2 mL	5 mL o 2 mL	5 mL o 2 mL

Un frasco ámpula con polvo liofilizado contiene Octocog alfa expresado en UI (Unidades Internacionales) 250 UI, 500 UI, 1000 UI y 1500 UI nominales, respectivamente, de acuerdo a la presentación.

El polvo liofilizado se reconstituye con 5 mL o 2 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, 200 UI/mL y 300 UI/mL de Octocog alfa/mL, respectivamente.
La solución reconstituida con 2 mL de agua estéril para uso inyectable, contiene nominalmente 125 UI/mL, 250 UI/mL, 500 UI/mL y 750 UI/mL de Octocog alfa/mL, respectivamente.

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

4. 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.

5. 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 traduccionales que son similares a las 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 ≤ 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.

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco
NOMBRE:
FIRMA:

Tabla 1: 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 [Vss] (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.

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco

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.

Absorción
Consulte el Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos por grupo de edad para obtener un resumen de la recuperación ajustada, ABC y Vss en las poblaciones de infantes, niños, adolescentes y adultos.

Distribución
Cuando se infunde en un paciente con hemofilia, ADVATE® se une al factor de von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El complejo de factor, Factor VIII/ von Willebrand se distribuye principalmente en el espacio intravascular.

Eliminación
El aclaramiento del factor VIII está mediado por receptores vasculares, que incluyen proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LPR) y proteoglicanos de sulfato de heparina (HSPG, por sus siglas en inglés), por mecanismos que no se han dilucidado por completo.

Estudios clínicos

Estudio Original de Seguridad y Eficacia 069901

La seguridad, la eficacia hemostática, la farmacocinética y la inmunogenicidad de ADVATE® se evaluaron en un estudio abierto, doble ciego, aleatorizado, cruzado, en 111 sujetos de 10 años o más. El ensayo se realizó en sujetos tratados previamente (PTP con ≥ 150 días de exposición) diagnosticados con hemofilia A moderada a grave (nivel de FVIII ≤ 2% de lo normal) que tenían ≥10 años de edad (20 eran de 10 a <13, 22 eran 13 a <16, y 69 eran mayores de 16 años). Los sujetos con un historial de, o un inhibidor detectable de FVIII fueron excluidos.

Sujetos se autoadministraron ADVATE® para profilaxis de rutina (≥25 UI / kg de peso corporal 3 a 4 veces por semana) y para el tratamiento a demanda de episodios de sangrado. El sujeto realizó una evaluación global de la eficacia (para el tratamiento en casa) o el investigador del sitio del estudio (para el tratamiento intrahospitalario) mediante una escala de excelente, buena, regular o no, según la calidad de la hemostasia obtenida con <ADVATE®> para el tratamiento de cada nuevo episodio de sangrado.

Se informó un total de 510 episodios de sangrado, con una media (± DE) de 6,1 ± 8,2 episodios de sangrado por sujeto. De estos 510 episodios, 439 (86%) fueron calificados como excelentes o buenos en su respuesta al tratamiento con ADVATE®, 61 (12%) fueron calificados como regular, 1 (0.2%) se calificó como sin respuesta, y por 9 (2%), la respuesta al tratamiento fue desconocida. Un total de 411 (81%) episodios de sangrado se manejaron con una sola infusión, 62 (12%) requirieron 2 infusiones, 15 (3%) requirieron 3 infusiones y 22 (4%) requirieron 4 o más infusiones de <ADVATE® > para una resolución satisfactoria. Un total de 162 (32%) episodios de sangrado ocurrieron espontáneamente, 228 (45%) fueron el resultado de un traumatismo antecedente, y para 120 (24%) episodios de sangrado, la etiología era desconocida.

Tabla 2: Resultados de la Eficacia Hemostática del Estudio 069901

Punto Final	Resultados en 510 nuevos episodios de sangrado tratados con ADVATE® 162 (32%) espontáneos, 228 (45%) traumas antecedentes, 120 (24%) etiología desconocida
Calidad de hemostasis	Excelente o buena respuesta 439 (86%) Respuesta regular: 61 (12 %) Sin respuesta: 1 (0.2 %) Respuesta desconocida: 9 (2 %)
Número de infusiones requeridas	Una sola infusión (1): 411 (81 %) Dos (2) infusiones: 62 (12 %) Tres (3) infusiones: 15 (3 %) Cuatro (4) o más infusiones: 22 (4 %)

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco

La tasa de nuevos episodios de sangrado durante el régimen profiláctico de 75 días de exposición se calculó en función de la etiología de los episodios de sangrado para 107 sujetos evaluables (n = 274 episodios de sangrado). Estas tasas se presentan en la tabla 3. La tasa global de nuevos episodios de sangrado en el estudio de profilaxis fue de 0,52 ± 0,71.

Tabla 3: Tasa de Nuevos Episodios de Sangrado Durante la Profilaxis

Etiología de Episodios de Sangrado	Mediana (± SD) Nuevos Episodios de Sangrado/Sujeto/ Mes
Espontáneos	0.34 ± 0.49
Post-traumáticos	0.39 ± 0.46
Desconocidos	0.33 ± 0.34

Estudios de Seguimiento 060102

Se recopilaron datos de seguridad y eficacia adicionales (ensayo abierto) en 82 sujetos que continuaron con el tratamiento luego de participar en el estudio original de seguridad y eficacia. Los episodios de sangrado se trataron con ADVATE® y el resultado del tratamiento se calificó como excelente, bueno, regular o nulo, según la calidad de la hemostasia lograda. El análisis final de la eficacia se realizó para 81 sujetos que se auto administraron ADVATE® en un régimen profiláctico de rutina durante un período mínimo de 75 días de exposición.

Un total de 837 episodios de sangrado ocurrieron en 70 de los 81 sujetos. Los otros 11 sujetos no experimentaron episodios de sangrado. La respuesta al tratamiento con ADVATE® se calificó como excelente o buena para el 80.4% de todos los episodios de sangrado. La mayoría (88%) de los episodios de sangrado requirieron solo 1 o 2 infusiones para obtener hemostasia. Entre los 837 episodios de sangrado, 2 (0.3%) no requirieron tratamiento (0 infusiones), 521 (62.2%) requirieron 1 infusión, 216 (25.8%) requirieron 2 infusiones, 23 (2.7%) requirieron 3 infusiones y 75 (9.0%) requirieron 4 o más infusiones. Por etiología, el 45.3% de estos eventos hemorrágicos fueron secundarios a un traumatismo y el 27.7% ocurrió de forma espontánea; el otro 27% tuvo una etiología indeterminada.

Tabla 4: Resultados de la Eficacia Hemostática del Estudio 060102

Punto Final	Resultados en 837 nuevos episodios de sangrado tratados con ADVATE® 232 (27.7%) espontáneos, 379 (45.3%) trauma, 226 (27%) etiología desconocida	
Calidad de la hemostasia	Respuesta excelente o buena:	673 (80.4%)
	Respuesta regular:	140 (16.7%)
	Sin respuesta:	1 (0.1%)
	Respuesta desconocida:	23 (2.7%)[a]
Número de infusiones requeridas	Infusión única (1):	521 (62.2%)
	Dos (2) infusiones:	216 (25.8%)
	Tres (3) infusiones:	23 (2.7%)
	Cuatro (4) o más infusiones:	75 (9%)
	Sin tratamiento:	2 (0.3%)

[a] De los 23 episodios de sangrado en la categoría "Desconocido", 20 de 23 no tenían registro de tratamiento o no se pudo discernir la necesidad de tratamiento, 2 de 23 en 2 sujetos no requirieron tratamiento y 1 de 23 se trató en parte con producto del factor VIII no estudiado (agrupado como "desconocido").

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco
NOMBRE:
FIRMA:

Estudio de Manejo Perioperatorio 069902

La seguridad y la eficacia de ADVATE® para el tratamiento perioperatorio se investigó en 59 sujetos con hemofilia A grave o moderadamente grave (factor VIII ≤ 2%). Tenían entre 7 y 65 años de edad (3 tenían entre 7 y <13, 6 tenían entre 13 y <16 y 50 tenían ≥ 16). Un sujeto optó por no someterse a la cirugía planificada. Así, 58 sujetos se sometieron a 65 procedimientos quirúrgicos, de los cuales, 6 sujetos se sometieron a más de 1 procedimiento cada uno. Un sujeto se retiró durante el período postoperatorio; así, 57 sujetos completaron el estudio. De los 65 procedimientos, 22 de los 22 sujetos se clasificaron como mayores, 35 de los 28 sujetos se clasificaron como menores y 8 de los 8 sujetos fueron dentales.

Antes de la cirugía, los sujetos recibieron una dosis de carga pre-operatoria destinada a aumentar el nivel de factor VIII en plasma de 60% a 100% de lo normal para procedimientos dentales o 80% a 120% de lo normal para todos los demás procedimientos quirúrgicos. Durante la cirugía, los sujetos recibieron terapia de reemplazo mediante bolo (47 procedimientos) o infusión continua (18 procedimientos). Para infusión continua, la tasa inicial fue de 4 UI/kg/h para sujetos >12 años de edad y 5 UI/kg/h para sujetos de 5 a 12 años. Después del alta, los sujetos continuaron recibiendo ADVATE® para el control de la hemostasia según lo prescrito por el investigador hasta por 6 semanas para procedimientos ortopédicos mayores y hasta 2 semanas para todos los demás procedimientos.

La eficacia intraoperatoria se calificó como excelente o buena (la pérdida de sangre intraoperatoria excelente fue menor a la esperada para el tipo de procedimiento realizado; la pérdida de sangre intraoperatoria buena fue la esperada para el tipo de procedimiento realizado) para 61 (93.9%) de los 65 procedimientos; la calificación no se realizó para 3 procedimientos y se desconoce para 1 procedimiento. La eficacia postoperatoria se calificó como excelente o buena para 62 (95.4%) de los 65 procedimientos; la calificación fue desconocida para 2 procedimientos y no se realizó para 1 procedimiento. De los 24 procedimientos que requirieron drenajes quirúrgicos, las evaluaciones de eficacia en el momento de la eliminación del drenaje se calificaron como excelentes o buenas para 20 (83.3%) procedimientos y regular (la pérdida de sangre intraoperatoria justa fue más de lo esperado para el tipo de procedimiento realizado) para 2 (8.3%) procedimientos; la calificación fue desconocida para 1 procedimiento y no se realizó para 1 procedimiento. Ambos procedimientos que requirieron drenajes quirúrgicos con calificaciones justas fueron cirugías ortopédicas mayores.

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco
NOMBRE:
FIRMA:

Tabla 5: Resultados de la Eficacia Hemostática del Estudio 069902

Conclusiones	Resultados en 58 sujetos que se sometieron a 65 procedimientos quirúrgicos mientras recibían ADVATE® (57 sujetos completaron el estudio) (22 mayores, 35 menores, 8 procedimientos dentales) 24 evaluaciones realizadas en el momento de la extracción del drenaje
Calidad intra y post-operatoria de la hemostasia	Evaluación intra-operatoria: Excelente o buena: 61 de 65 (93.9%) Evaluación post-operatoria: Excelente o buena: 62 de 65 (95.4%)
Control de hemorragia desde el sitio de drenaje quirúrgico en el momento de la extracción	Excelente o buena: 20 de 24 (83.3 %) Regular: 2 (8.3%) Desconocida: 1 Ninguna: 1

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro
Martínez Velasco

Estudio de Profilaxis de Rutina 060201

En un ensayo clínico post comercialización controlado, aleatorio, prospectivo, multicéntrico, abierto, de ADVATE® en dos regímenes de tratamiento profiláctico en comparación con tratamiento a demanda, se incluyeron 53 PTPs de 7 a 65 años de edad con hemofilia A grave a moderadamente grave (nivel de FVIII <2 UI / den el grupo por protocolo. Los sujetos fueron tratados inicialmente durante 6 meses a demanda y luego se asignaron al azar en un régimen de profilaxis estándar (20-40 UI/kg cada 48 horas) o un régimen de profilaxis guiada por PK (20-80 UI/kg cada 72 horas) durante 12 meses. Todos los sujetos tenían un historial de al menos 8 episodios de sangrado articular por año al ingresar al ensayo. Cada sujeto en el grupo por protocolo fue adherente a > 90% del número prescrito de infusiones profilácticas; ningún sujeto en el ensayo superó el límite superior del 110% del número prescrito de infusiones profilácticas. La ecuación utilizada para determinar la dosis ajustada en peso del producto utilizado en el brazo de profilaxis con PK, calculada a partir de los valores de recuperación incremental y vida media del sujeto individual para lograr un nivel mínimo de ≥ 1 UI/dL en el intervalo entre dosificación de 72 horas se define como sigue:

$D_i = (2)^{72/t_i} / r_i$ (i es el sujeto)

D = dosis objetivo de FVIII (UI/kg) que garantiza que se logre un nivel mínimo de ≥1 UI/dL después de 72 horas
r = recuperación incremental de FVIII (UI/dL/UI/kg) según lo determinado por el análisis de PK del sujeto
t = vida media (hrs) de FVIII según lo determinado por el análisis de PK del sujeto

La media de la tasa anual de sangrado durante el período de tratamiento a demanda fue de 44 sangrados por sujeto por año, en comparación con 1 sangrado por sujeto por año en cualquier régimen de profilaxis, lo que mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.0001$). Veintidós de 53 (42%) sujetos no experimentaron episodios de sangrado mientras se encontraban en profilaxis durante el periodo de un año. Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de sangrado observada entre los dos regímenes de profilaxis estudiados, el ensayo no tuvo poder para demostrar la equivalencia en la tasa de sangrado entre los dos brazos de profilaxis.

Tabla 6: Tasa Anual de Sangrado en Profilaxis Comparada con Tratamiento A Demanda

Parámetros Clínicos	A -Demanda (n=53)	Profilaxis Estándar (n=30)	Profilaxis guiada por PK (n=23)	Profilaxis Estándar o guiada por PK (n=53)
Mediana (IQR) [1] Tasa Anual de Sangrado (ABR)	44.0 (20.8)	1.0 (2.1)	1.0 (4.1)	1.0 (4.1)
Mediana (IQR) [1] ABR de Articulación	38.7 (24.8)	0.5 (2.0)	1.0 (4.1)	1.0 (2.1)
Mediana (IQR) [1] ABR[1] No de Articulación	4.0 (11.9)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Mediana (IQR)[1] ABR Espontánea	32.0 (26.8)	0.0 (1.9)	0.0 (2.0)	0.0 (1.9)
Mediana (IQR)[1] ABR Traumática	11.5 (17.2)	0.0 (1.0)	1.0 (1.0)	0.0 (1.0)

[1] El rango intercuartil (IQR) se define como la diferencia entre el percentil 75 (tercer cuartil) y el percentil 25 (primer cuartil).

Las tasas de sangrado anualizadas por categoría de edad durante la demanda y los regímenes de profilaxis estándar o de PK se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Tasa Anualizada de Sangrado por Categoría de Edad y Cualquier tipo de Profilaxis contra tratamiento A Demanda (Por Protocolo)

Categoría de Edad	A-Demanda				
	N	Mediana	Porcentaje de Sujetos Con Sangrado Cero	Mediana	Porcentaje de Sujetos Con Sangrado Cero
Niños (≥7 a <12 años)	3	5.2	33%	44.0	Todo el sangrado de sujetos durante Tratamiento A Demanda
Adolescentes (≥12 a <16 años)	4	5.0	25%	58.0	
Adultos (≥16 años y mayores)	46	1.0	43%	44.7	
Todos los sujetos	53	1.0	42%	44.0	

DICTAMINADOR MÉDICO
21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco
NOMBRE:
FIRMA:

Inducción de Tolerancia Inmune

Los datos sobre la Inducción de la Tolerancia Inmune (ITI) en pacientes con inhibidores se han recopilado en un total de 85 sujetos.

Se han documentado 11 PUPs pediátricos (estudio PUP 060103), 30 sujetos pediátricos de la revisión retrospectiva del cuadro (estudio 060703) y 44 sujetos pediátricos y adultos de los cuales 36 completaron el tratamiento con ITI (Estudio de seguridad posterior a la autorización - PASS-INT-004) con tratamiento ITI. En pacientes donde se logró la tolerancia inmune, las hemorragias se previnieron o controlaron con ADVATE®, y los pacientes continuaron con tratamiento profiláctico con ADVATE® como terapia de mantenimiento.

6. CONTRAINDICACIONES

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

7. 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 descontinuar 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.

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco

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

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio.

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.**

8. 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®.

9. 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).

Tabla 8: Resumen de las RAM más frecuentes recopiladas del programa clínico de ADVATE®[a]

Clase de sistema órgano MedDRA	Término MedDRA preferido	Cantidad de individuos N = 418	Tasa de RAM (% de individuos)[b]	Categoría de frecuencia
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Inhibición del FVIII[c]	1 (PTP[d])17	0.28	Poco frecuente
		16 (PUPs[d])	29.09	Muy 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

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco

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 (≥1/10), Frecuente (≥1/100 a <1/10), Poco frecuente (≥1/1,000 a <1/100), raro (≥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.

[d] De los 418 sujetos solo 363 son PTPs y 55 son PUPs

Inmunogenicidad

Un total de 276 pacientes con diagnóstico de hemofilia A grave a moderada (FVIII ≤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

DICTAMINADOR MÉDICO
21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco

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.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

21 JUN 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco

11. 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 anamnésica contra el Factor VIII. El tratamiento o la prevención de sangrados en estos pacientes exigen el uso de enfoques y de agentes terapéuticos alternativos.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se hicieron estudios con el ingrediente activo de ADVATE® para evaluar su potencial mutagénico o carcinogénico. Su mecanismo de acción y naturaleza no sugieren que ADVATE®

interactúe directamente con el ADN o cualquier otro material cromosómico y, por lo tanto, este producto biológico no se considera que tenga ningún potencial genotóxico. ADVATE® es una proteína recombinante y no se considera que sea mutagénica ni clastogénica, ni tiene ningún potencial carcinogénico basado en el modo de acción farmacológico.

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.

Toxicología Reproductiva

No se han realizado estudios de reproducción animal. Debido a la respuesta inmune a las proteínas heterólogas en animales después de la dosificación repetida y al riesgo de reacciones de incompatibilidad basadas en una reacción antígeno-anticuerpo, los estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo no serían representativos de la situación en humanos.

Toxicología y/o Farmacología Animal

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicología aguda, toxicología de dosis repetidas, toxicología local y genotoxicidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

SALUD CÉDULA PROFESIONAL MÉDICO
Dr. Emmanuel Alejandro Martínez Velasco
NOMBRE:
FIRMA:

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:

UI/dL (o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (Kg) x 2 (UI/dL)/(UI/Kg)]

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. **<u>Control y prevención de episodios de hemorragia</u>**

En la tabla 9 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 9. 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.

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco
NOMBRE:
FIRMA:

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 10 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 10. 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.

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco

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".

21 JUN. 2023
Dr. Emmanuel Alejandro Martinez Velasco
NOMBRE:
FIRMA:

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 reconstituida en el diluyente se administra:

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

En el caso de ADVATE® reconstituido en 2 mL de agua estéril para uso inyectable, debido a la disminución de volumen de inyección si se producen reacciones de hipersensibilidad hay menos tiempo para reaccionar deteniendo la inyección. Por tanto, se debe tener cuidado durante la administración de ADVATE® reconstituido en 2 mL de agua estéril para uso inyectable, especialmente en niños. Se sugiere extremar precauciones en la administración de la presentación de 2 mL en pacientes pediátricos.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre ADVATE® se registre el nombre del paciente y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

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.

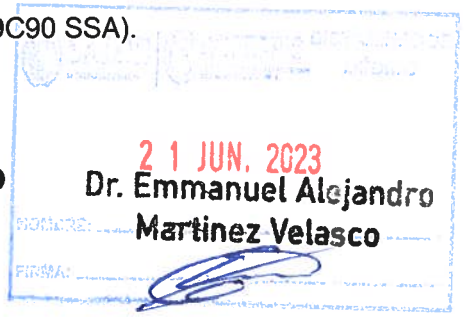
14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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.

15. PRESENTACIONES

Cada envase de ADVATE® contiene:

- 1 frasco ámpula conteniendo ADVATE® (frasco ámpula con polvo liofilizado) en presentación de 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 1500 UI.
- 1 frasco ámpula conteniendo agua estéril para uso inyectable (frasco ámpula con diluyente) de 5 mL o 2 mL.
- 1 dispositivo BAXJECT II para reconstitución de la solución.
- 1 aguja mariposa (Microperfusor Surflo con alas Terumo Reg. Sanitario No 1131C2015 SSA).
- 1 jeringa desechable de 10 mL (Reg. Sanitario No. 0259C90 SSA).
- 2 toallitas impregnadas con alcohol.
- Instructivo.



16. RECOMENDACIONES SOBRE 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.

17. 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. En caso de embarazo o lactancia consulte a su médico. Medicamento de Alto Riesgo.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y AE.BRASAM@takeda.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular de Registro Sanitario:
Takeda México, S.A. de C.V.
Av. Primero de Mayo No. 130,
Col. Industrial Atoto, C.P. 53519,
Naucalpan de Juárez, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARIA

Reg. No. 287M2012 SSA IV