

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 50 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de

cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Disgeusia	Poco frecuentes
	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuencia no conocida
Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias	Malestar general	Frecuencia no conocida
	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

##### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

### Población pediátrica

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en "Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI)



en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII $< 1\%$ )					
<b>Parámetro (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a C <sub>máx</sub> (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Manitol  
Cloruro de sodio  
Histidina  
Trealosa  
Cloruro de calcio  
Trometamol  
Polisorbato 80  
Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial del producto en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 5 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 5 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 5 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o descoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Reconstitución con el equipo BAXJECT II:

- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
  - No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.
  - Se debe utilizar una técnica aséptica:
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

Fig. a

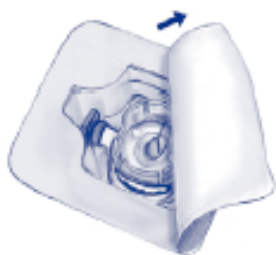


Fig. b

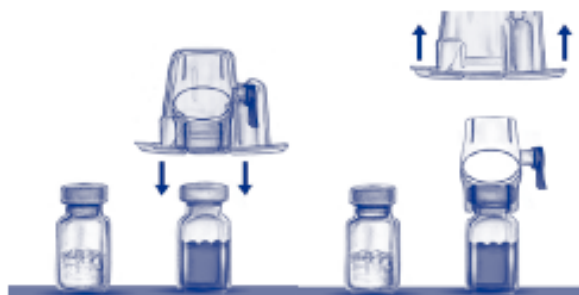


Fig. c



### Reconstitución con el sistema BAXJECT III

- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

Fig. 1

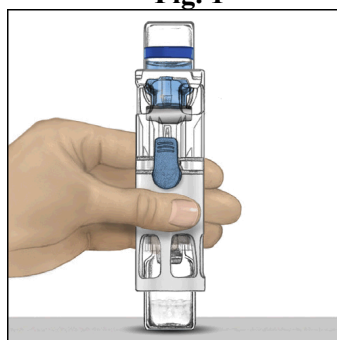


Fig. 2

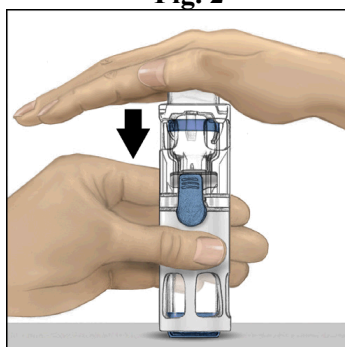
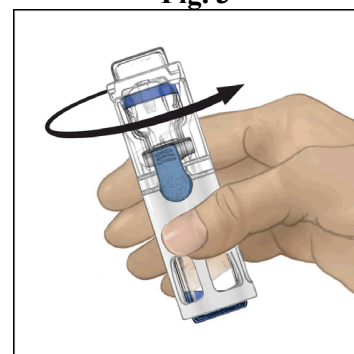


Fig. 3



### Administración:

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III.

2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/001  
EU/1/03/271/011

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 100 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron

con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>c</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Disgeusia	Poco frecuentes
	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos	Diarrea	Poco frecuentes

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
gastrointestinales	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuencia no conocida
Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias	Malestar general	Frecuencia no conocida
	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas  
RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

### Población pediátrica

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre

dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en “Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII $< 1\%$ )					
<b>Parámetro (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a C <sub>máx</sub> (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Manitol

Cloruro de sodio

Histidina

Trealosa

Cloruro de calcio

Trometamol

Polisorbato 80

Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial del producto en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 5 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 5 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 5 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o descoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

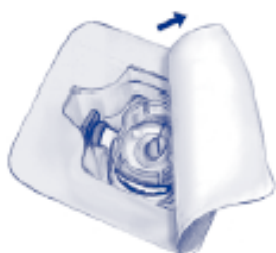
- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Reconstitución con el equipo BAXJECT II:

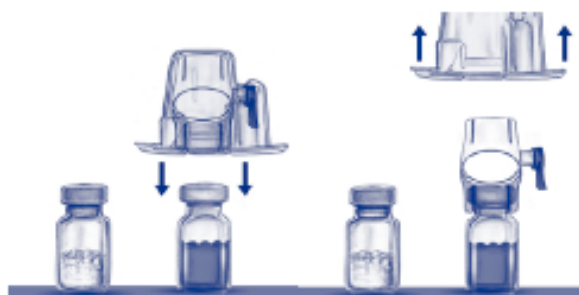
- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
  - No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.
  - Se debe utilizar una técnica aséptica:
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos

de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**

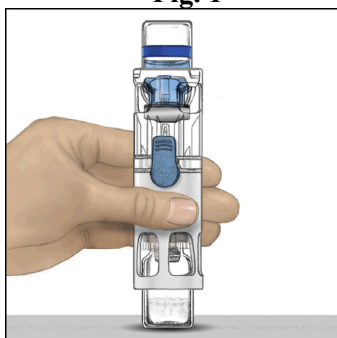


### Reconstitución con el sistema BAXJECT III

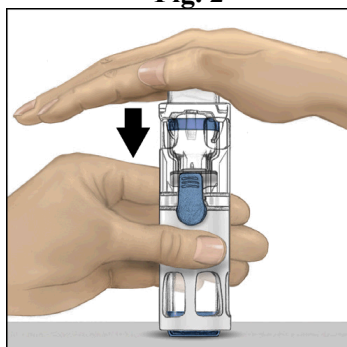
- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

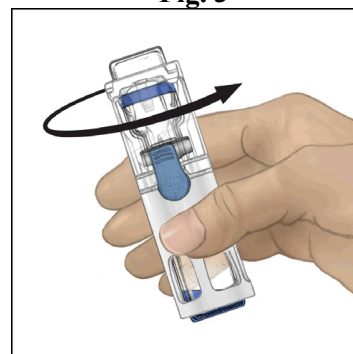
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



### Administración:

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.



1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III.
2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/002  
EU/1/03/271/012

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 200 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron

con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Disgeusia	Poco frecuentes
	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuencia no conocida
Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias	Malestar general	Frecuencia no conocida
	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

### Población pediátrica

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.



La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en “Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII $< 1\%$ )					
<b>Parámetro (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a C <sub>máx</sub> (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente

un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Manitol

Cloruro de sodio

Histidina

Trealosa

Cloruro de calcio

Trometamol

Polisorbato 80

Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial del producto en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 5 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 5 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 5 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o descoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Reconstitución con el equipo BAXJECT II:

- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
  - No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.
  - Se debe utilizar una técnica aséptica:
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

Fig. a

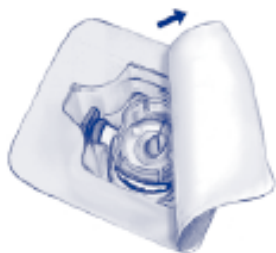


Fig. b



Fig. c



### Reconstitución con el sistema BAXJECT III

- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

Fig. 1

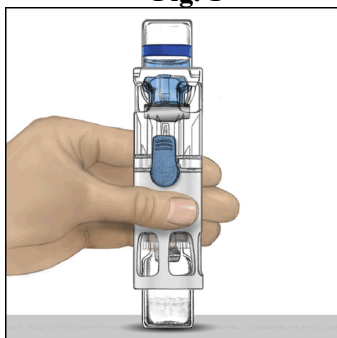


Fig. 2

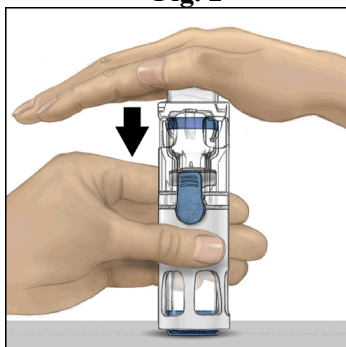
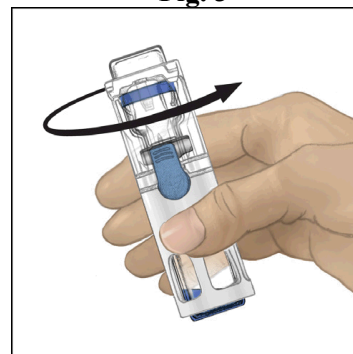


Fig. 3



### Administración:

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III.

2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/003  
EU/1/03/271/013

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 1500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 300 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de

cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>c</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes
	Nauseas	Poco frecuentes

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Fatiga	Frecuencia no conocida
	Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida
	Malestar general	Frecuencia no conocida
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

##### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

### Población pediátrica

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en “Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII $< 1\%$ )					
<b>Parámetro (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a C <sub>máx</sub> (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente

un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Manitol  
Cloruro de sodio  
Histidina  
Trealosa  
Cloruro de calcio  
Trometamol  
Polisorbato 80  
Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 5 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 5 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 5 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o descoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Reconstitución con el equipo BAXJECT II:

- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
  - No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.
  - Se debe utilizar una técnica aséptica:
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

Fig. a

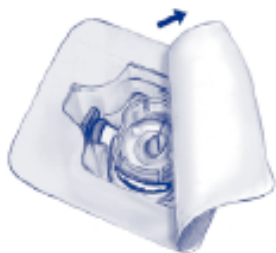


Fig. b

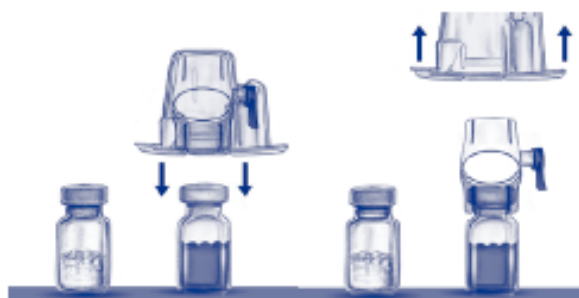


Fig. c



### Reconstitución con el sistema BAXJECT III

- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

Fig. 1

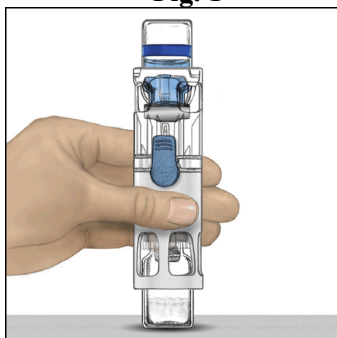


Fig. 2

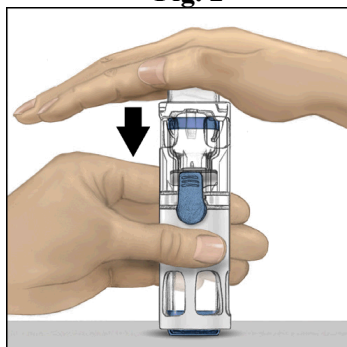
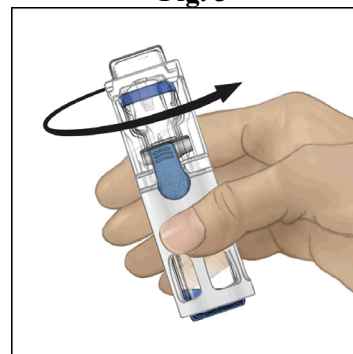


Fig. 3



### Administración:

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / sistema BAXJECT III.



2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/004  
EU/1/03/271/014

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 2000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 400 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron

con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Disgeusia	Poco frecuentes
	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Malestar general	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias		
	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

### Población pediátrica

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre



dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en “Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII $< 1\%$ )					
<b>Parámetro (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a C <sub>máx</sub> (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Manitol

Cloruro de sodio

Histidina

Trealosa

Cloruro de calcio

Trometamol

Polisorbato 80

Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial del producto en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 5 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 5 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 5 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o descoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

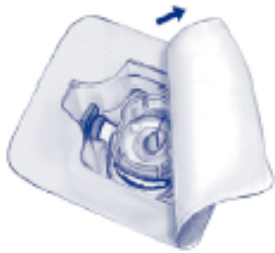
- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Reconstitución con el equipo BAXJECT II:

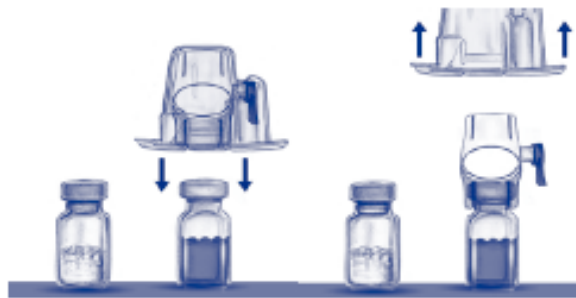
- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
  - No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.
  - Se debe utilizar una técnica aséptica:
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos

de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**

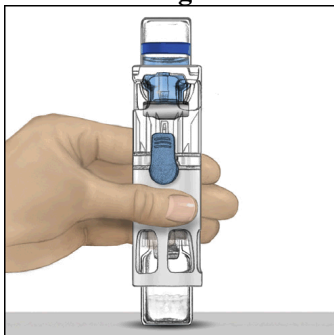


**Reconstitución con el sistema BAXJECT III:**

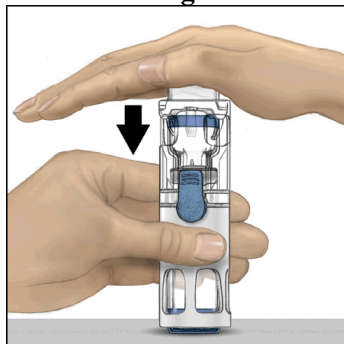
- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

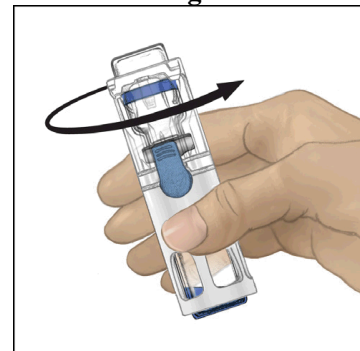
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Administración:**

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III (Fig. d).
2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Fig. e).
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/005  
EU/1/03/271/015

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 3000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 600 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron

con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>c</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Disgeusia	Poco frecuentes
	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos	Diarrea	Poco frecuentes

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
gastrointestinales	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuencia no conocida
Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias	Malestar general	Frecuencia no conocida
	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas  
RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

### Población pediátrica

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en “Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII $< 1\%$ )					
<b>Parámetro (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a C <sub>máx</sub> (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente

un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Manitol

Cloruro de sodio

Histidina

Trealosa

Cloruro de calcio

Trometamol

Polisorbato 80

Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial del producto en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 5 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 5 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 5 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o descoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Reconstitución con el equipo BAXJECT II:

- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
  - No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.
  - Se debe utilizar una técnica aséptica:
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

Fig. a

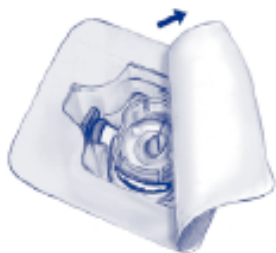


Fig. b

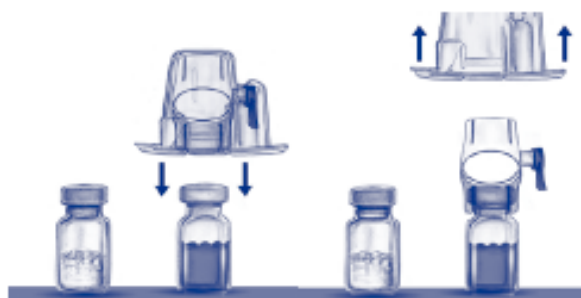


Fig. c



Reconstitución con el sistema BAXJECT III:

- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

Fig. 1

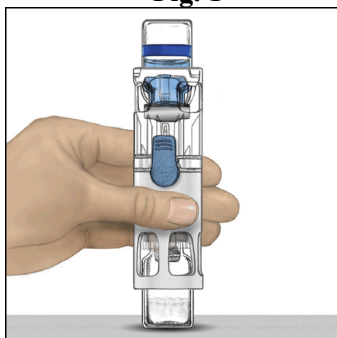


Fig. 2

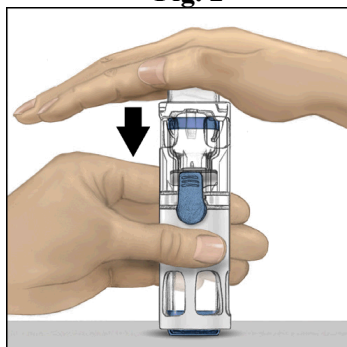
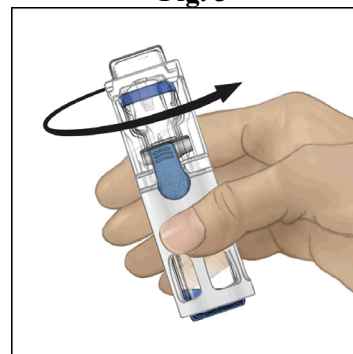


Fig. 3



Administración:

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III.



2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/006  
EU/1/03/271/016

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 125 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de

cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

Debido a la disminución del volumen de inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, si se producen reacciones de hipersensibilidad hay menos tiempo para reaccionar deteniendo la inyección. Por tanto, se aconseja tener cuidado durante la inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, especialmente en niños.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII,

siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Aplicación incorrecta de ADVATE

Para ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, la aplicación incorrecta (vía intraarterial o paravenosa) puede producir reacciones en el lugar de inyección leves y a corto plazo, como cardenales y eritema.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>c</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuencia no conocida
Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias	Malestar general	Frecuencia no conocida
	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas  
RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

#### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

#### Población pediátrica

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.



En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en “Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

Parámetro (media $\pm$ desviación estándar)	Lactantes (n = 5)	Niños (n = 30)	Niños de mayor edad (n = 18)	Adolescentes (n = 33)	Adultos (n = 109)
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a C <sub>máx</sub> (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII < 1%)					
<b>Parámetro (media ± desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

Un estudio de tolerancia local con conejos demostró que ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables se tolera bien tras una administración intravenosa. Se observó un leve enrojecimiento temporal en el lugar de la administración después de la aplicación intraarterial y después de la aplicación paravenosa. No obstante, no se observaron cambios histopatológicos adversos correlacionados que indiquen una naturaleza temporal de esta observación.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Polvo

Manitol  
Cloruro de sodio  
Histidina  
Trealosa  
Cloruro de calcio  
Trometamol  
Polisorbato 80  
Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial del producto en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 2 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 2 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 2 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o decoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

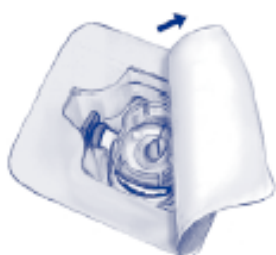
- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### Reconstitución con el equipo BAXJECT II:

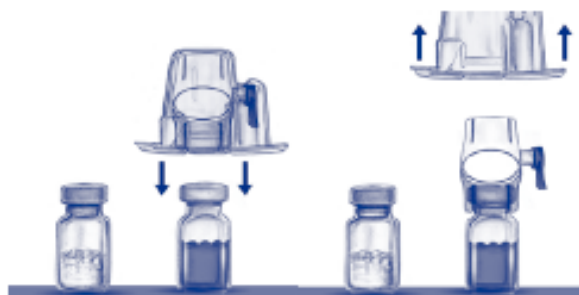
- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
- No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.

- Se debe utilizar una técnica aséptica:
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

**Fig. a**



**Fig. b**



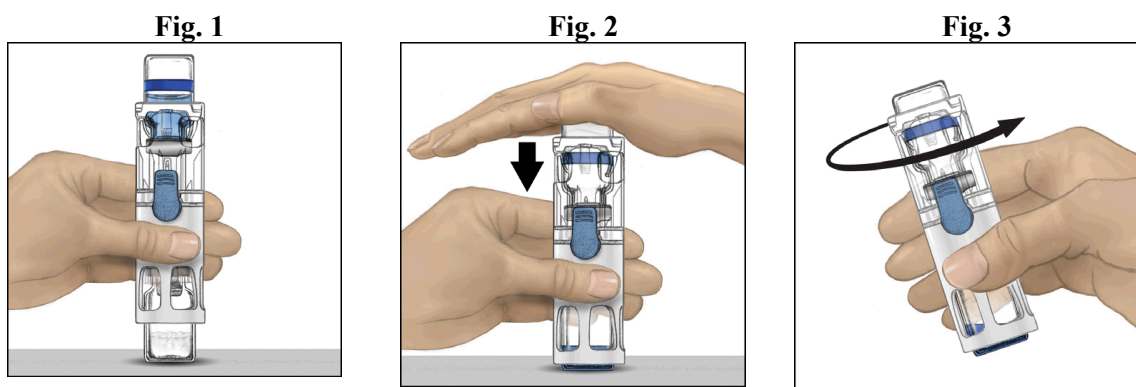
**Fig. c**



#### Reconstitución con el sistema BAXJECT III:

- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
  4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
  5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
  6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El

medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.



#### Administración:

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III.
2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/271/007  
EU/1/03/271/017

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 250 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de



cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

Debido a la disminución del volumen de inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, si se producen reacciones de hipersensibilidad hay menos tiempo para reaccionar deteniendo la inyección. Por tanto, se aconseja tener cuidado durante la inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, especialmente en niños.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII,

siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Aplicación incorrecta de ADVATE

Para ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, la aplicación incorrecta (vía intraarterial o paravenosa) puede producir reacciones en el lugar de inyección leves y a corto plazo, como cardenales y eritema.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>c</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuencia no conocida
Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias	Malestar general	Frecuencia no conocida
	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas  
RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

#### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

#### Población pediátrica

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada

farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en “Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII $< 1\%$ )					
<b>Parámetro (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a $C_{m\acute{a}x}$ (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII < 1%)					
<b>Parámetro (media ± desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

Un estudio de tolerancia local con conejos demostró que ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables se tolera bien tras una administración intravenosa. Se observó un leve enrojecimiento temporal en el lugar de la administración después de la aplicación intraarterial y después de la aplicación paravenosa. No obstante, no se observaron cambios histopatológicos adversos correlacionados que indiquen una naturaleza temporal de esta observación.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Polvo

Manitol  
Cloruro de sodio  
Histidina  
Trealosa  
Cloruro de calcio  
Trometamol  
Polisorbato 80  
Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### 6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 2 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 2 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 2 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituída se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o descoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

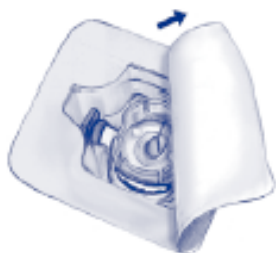
##### Reconstitución con el equipo BAXJECT II:

- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
  - No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.
  - Se debe utilizar una técnica aséptica:
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).

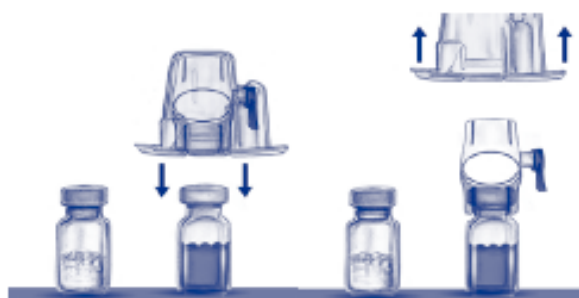


2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

**Fig. a**



**Fig. b**



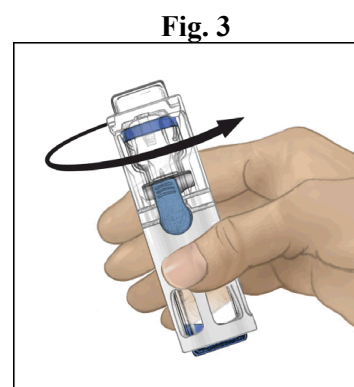
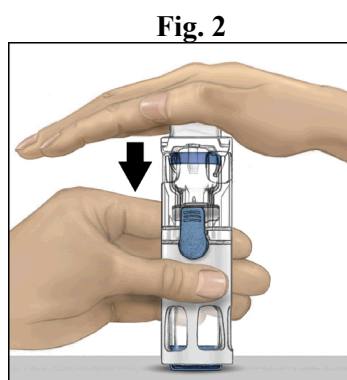
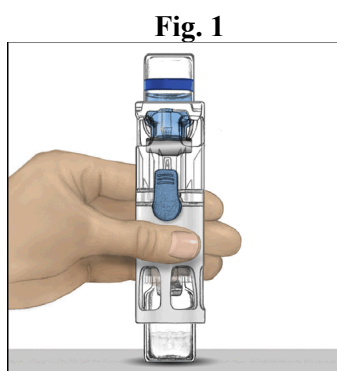
**Fig. c**



#### Reconstitución con el sistema BAXJECT III:

- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.



Administración:

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III.
2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Viena  
 Austria  
 medinfoEMEA@takeda.com

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/008  
 EU/1/03/271/018

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
 Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 500 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de

cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

Debido a la disminución del volumen de inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, si se producen reacciones de hipersensibilidad hay menos tiempo para reaccionar deteniendo la inyección. Por tanto, se aconseja tener cuidado durante la inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, especialmente en niños.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII,

siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Aplicación incorrecta de ADVATE

Para ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, la aplicación incorrecta (vía intraarterial o paravenosa) puede producir reacciones en el lugar de inyección leves y a corto plazo, como cardenales y eritema.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>c</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes



<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Malestar general	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias		
	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas  
RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

#### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

#### Población pediátrica

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en “Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

Parámetro (media $\pm$ desviación estándar)	Lactantes (n = 5)	Niños (n = 30)	Niños de mayor edad (n = 18)	Adolescentes (n = 33)	Adultos (n = 109)
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a $C_{m\acute{a}x}$ (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII < 1%)					
<b>Parámetro (media ± desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

Un estudio de tolerancia local con conejos demostró que ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables se tolera bien tras una administración intravenosa. Se observó un leve enrojecimiento temporal en el lugar de la administración después de la aplicación intraarterial y después de la aplicación paravenosa. No obstante, no se observaron cambios histopatológicos adversos correlacionados que indiquen una naturaleza temporal de esta observación.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Polvo

Manitol  
Cloruro de sodio  
Histidina  
Trealosa  
Cloruro de calcio  
Trometamol  
Polisorbato 80  
Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 2 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 2 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 2 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o descoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

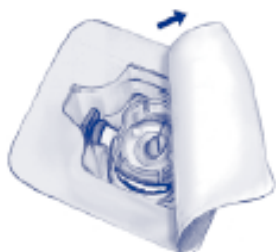
#### Reconstitución con el equipo BAXJECT II:

- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
- No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.

- Se debe utilizar una técnica aséptica:

  1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

**Fig. a**



**Fig. b**



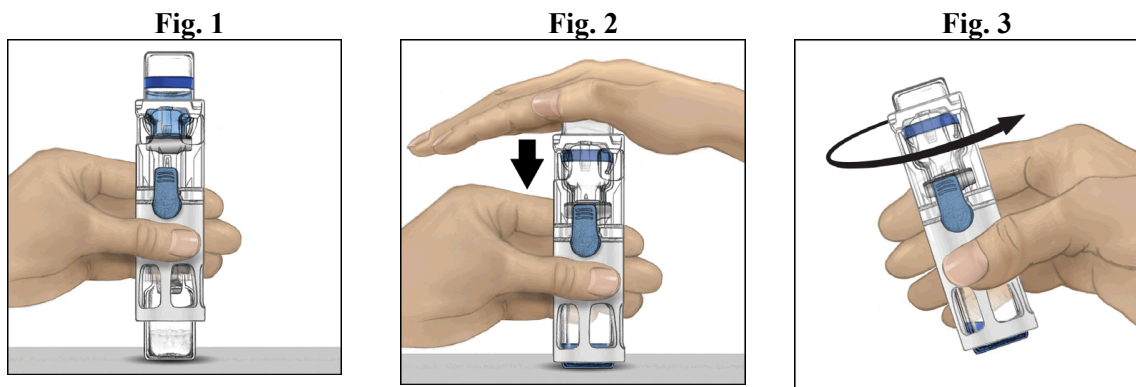
**Fig. c**



#### Reconstitución con el sistema BAXJECT III:

- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.

  1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
  4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
  5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
  6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.



#### Administración:

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III.
2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Viena  
 Austria  
 medinfoEMEA@takeda.com

#### 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/271/009  
 EU/1/03/271/019

#### 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
 Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene nominalmente 1500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución, ADVATE contiene aproximadamente 750 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

La potencia (Unidades Internacionales) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ADVATE es aproximadamente 4 520–11 300 UI/mg/proteína.

El octocog alfa (factor VIII humano de coagulación (ADNr)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ADVATE está indicado en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

#### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\%)} \times 0,5$$

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

<b>Tabla 1</b> Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía		
<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de

cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

#### Población pediátrica

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

#### Forma de administración

ADVATE se debe administrar por vía intravenosa. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,7 y 7,3.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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 de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, 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, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

Debido a la disminución del volumen de inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, si se producen reacciones de hipersensibilidad hay menos tiempo para reaccionar deteniendo la inyección. Por tanto, se aconseja tener cuidado durante la inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, especialmente en niños.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII,

siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. 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.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de 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 esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Aplicación incorrecta de ADVATE

Para ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, la aplicación incorrecta (vía intraarterial o paravenosa) puede producir reacciones en el lugar de inyección leves y a corto plazo, como cardenales y eritema.

#### Complicación relacionada con 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

##### Sodio

Este medicamento contiene 10 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Se recomienda encarecidamente 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 incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

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.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADVATE, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) <sup>d</sup> Muy frecuentes (PUP) <sup>d</sup>
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad <sup>c</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes

<b>Tabla 2</b> Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuencia no conocida
Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias	Malestar general	Frecuencia no conocida
	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII <sup>b</sup>	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- 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 perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección siguiente.
- d) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas  
RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de 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, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

#### Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

#### Población pediátrica

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación pertinente incluido en el Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación. Código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII /Factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, octocog alfa se enlaza al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un Cofactor para el Factor IX activado, acelerando la conversión del Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio del estudio PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 pacientes pediátricos sobre ITI (en el estudio 060703). En un registro prospectivo no intervencionista (PASS-INT-004), se documentó ITI en 44 pacientes pediátricos y adultos, de los cuales 36 completaron el tratamiento ITI. Los datos muestran que se puede obtener tolerancia inmunitaria.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de  $72 \pm 6$  horas,  $n = 23$ ) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada  $48 \pm 6$  horas,  $n = 30$ ). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles  $\geq 1\%$  en el intervalo entre dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADVATE en los diferentes grupos de la población pediátrica con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) en “Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) que han desarrollado inhibidores al factor VIII” y “tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave o moderadamente grave (valor basal del factor VIII  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación en una etapa.

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII  $< 1\%$ ) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a  $< 2$  años), niños (2 a  $< 5$  años), niños de mayor edad (5 a  $< 12$  años), adolescentes (12 a  $< 18$  años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII $< 1\%$ )					
<b>Parámetro (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Recuperación incremental ajustada a $C_{m\acute{a}x}$ (UI/dl por UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Semivida (h)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1



<b>Tabla 3</b> Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII < 1%)					
<b>Parámetro (media ± desviación estándar)</b>	<b>Lactantes (n = 5)</b>	<b>Niños (n = 30)</b>	<b>Niños de mayor edad (n = 18)</b>	<b>Adolescentes (n = 33)</b>	<b>Adultos (n = 109)</b>
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) ajustadas fue aproximadamente un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

Un estudio de tolerancia local con conejos demostró que ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables se tolera bien tras una administración intravenosa. Se observó un leve enrojecimiento temporal en el lugar de la administración después de la aplicación intraarterial y después de la aplicación paravenosa. No obstante, no se observaron cambios histopatológicos adversos correlacionados que indiquen una naturaleza temporal de esta observación.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Polvo

Manitol  
Cloruro de sodio  
Histidina  
Trealosa  
Cloruro de calcio  
Trometamol  
Polisorbato 80  
Glutación (reducido)

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. No obstante, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. Se debe anotar la fecha del final del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADVATE con el equipo BAXJECT II: Conservar el vial del producto en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADVATE en el sistema BAXJECT III: Conservar el blister sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tanto el vial de polvo como el vial de disolvente de 2 ml son de vidrio tipo I cerrado con tapones de caucho de clorobutilo o bromobutilo. El medicamento se proporciona con una de las configuraciones siguientes:

- ADVATE con el equipo BAXJECT II: Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente de 2 ml y un equipo para reconstitución (BAXJECT II).
- ADVATE en el sistema BAXJECT III: Cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blister sellado (el vial de polvo y el vial de disolvente de 2 ml están precargados con el sistema para su reconstitución).

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas extrañas y/o descoloración.

Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

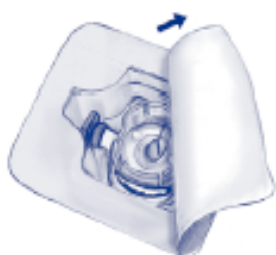
- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **Reconstitución con el equipo BAXJECT II:**

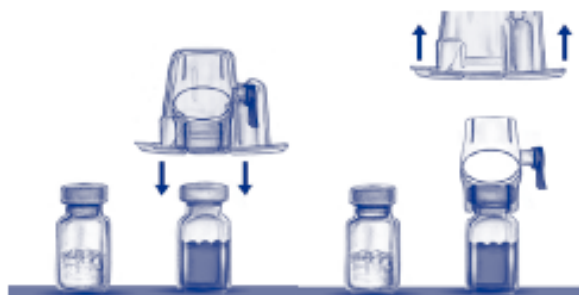
- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase.
- No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.

- Se debe utilizar una técnica aséptica:
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

**Fig. a**



**Fig. b**



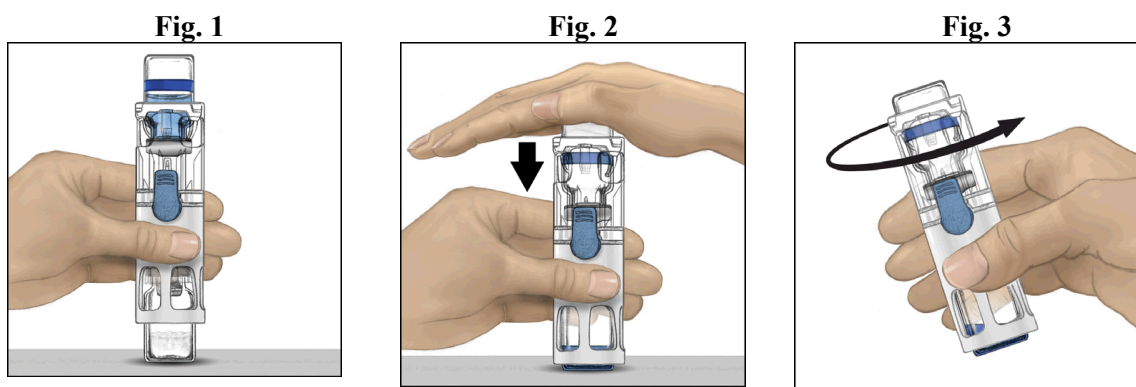
**Fig. c**



#### Reconstitución con el sistema BAXJECT III:

- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
  4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
  5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
  6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El

medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.



#### Administración:

Utilizar técnica aséptica:

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II / al sistema BAXJECT III.
2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezcan pronto (ver secciones 4.4 y 4.8).

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/271/010  
EU/1/03/271/020

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004  
Fecha de la última renovación: 20 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Baxalta Manufacturing Sàrl  
Route de Pierre-à-Bot 111  
CH-2000 Neuchâtel  
Suiza

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.  
2A Woodlands Industrial Park D Street 2  
Singapore 737779  
Singapur

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Bélgica

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- Informes periódicos de seguridad (IPS)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 250 UI octocog alfa, aproximadamente 50 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 250 UI de octocog alfa, 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 250

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 250 UI polvo para solución inyectable.  
octocog alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

250 UI octocog alfa

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 250 UI octocog alfa, aproximadamente 50 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 250 UI de octocog alfa y 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, precargado en el sistema BAXJECT III.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/011

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 250

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.



**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.  
No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.  
Vial de polvo y 5 ml de disolvente precargado en un sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

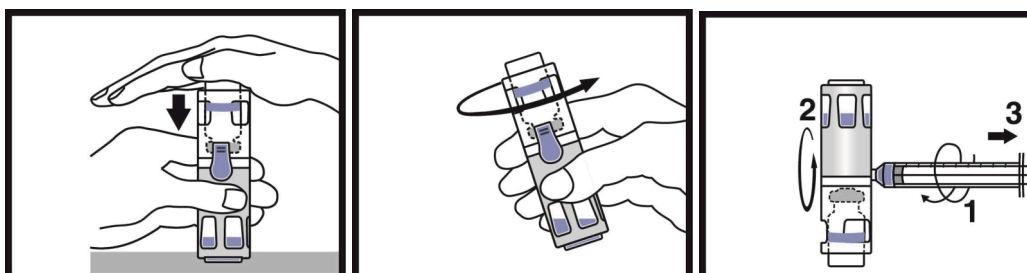
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 250

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 500 UI octocog alfa, aproximadamente 100 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 500 UI de octocog alfa, 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 500 UI polvo para solución inyectable  
octocog alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

500 UI octocog alfa

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 500 UI octocog alfa, aproximadamente 100 UI/ml después de la reconstitución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 500 UI octocog alfa y 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, precargado en un sistema BAXJECT III.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/012

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.  
No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.  
Vial de polvo y 5 ml de disolvente precargado en un sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

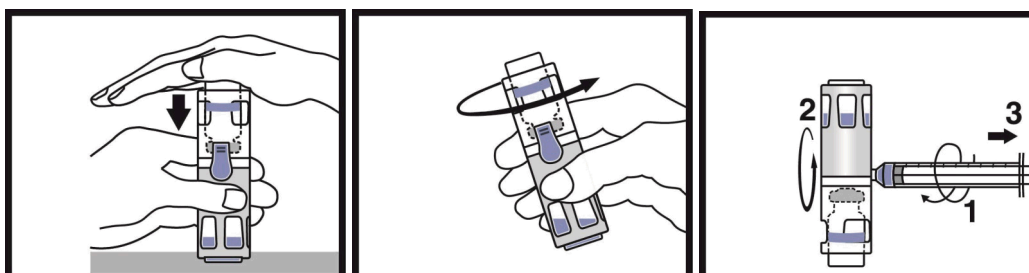
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 500

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 1000 UI octocog alfa, aproximadamente 200 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1000 UI de octocog alfa, 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 1000

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 1000 UI polvo para solución inyectable  
octocog alfa  
Vía intravenosa,

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

1000 UI octocog alfa

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 1000 UI octocog alfa, aproximadamente 200 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1000 UI octocog alfa y 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, precargado en el sistema BAXJECT III.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.:  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente: No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/013

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 1000



**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.

Vial de polvo y 5 ml de disolvente precargado en un sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

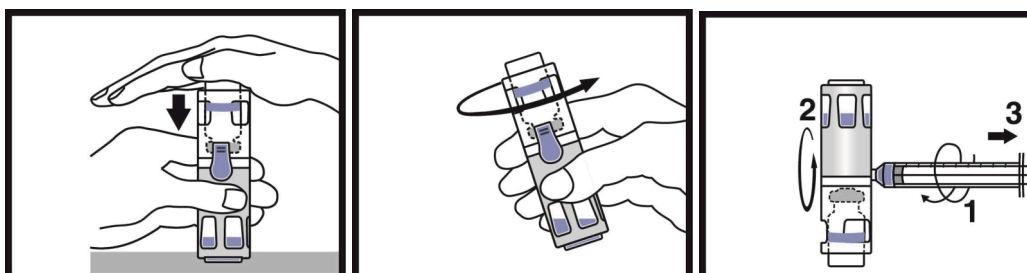
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 1000

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 1500 UI octocog alfa, aproximadamente 300 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1500 UI de octocog alfa, 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 1500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 1500 UI polvo para solución inyectable.  
octocog alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

1500 UI octocog alfa

**6. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 1500 UI octocog alfa, aproximadamente 300 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1500 UI octocog alfa y 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, precargado en un sistema BAXJECT III.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/014

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 1500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.  
No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.  
Vial de polvo y 5 ml de disolvente precargado en un sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

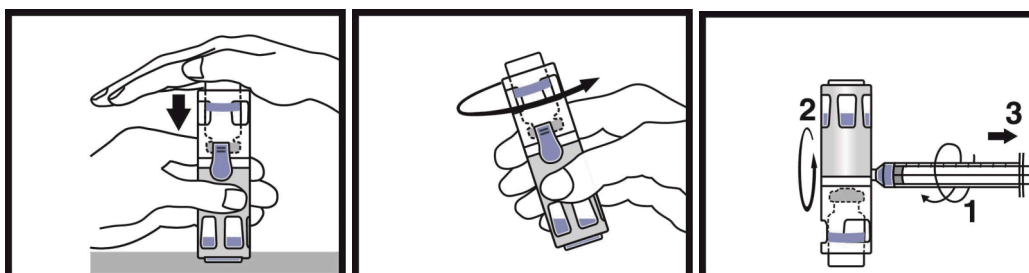
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 1500

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**



## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 2000 UI octocog alfa, aproximadamente 400 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 2000 UI de octocog alfa, 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.:  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente: No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 2000

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 2000 UI polvo para solución inyectable.  
octocog alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

2000 UI octocog alfa

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 2000 UI octocog alfa, aproximadamente 400 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 2000 UI octocog alfa y 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, precargado en el sistema BAXJECT III.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/015

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 2000

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.

Vial de polvo y 5 ml de disolvente precargado en el sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 2000

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

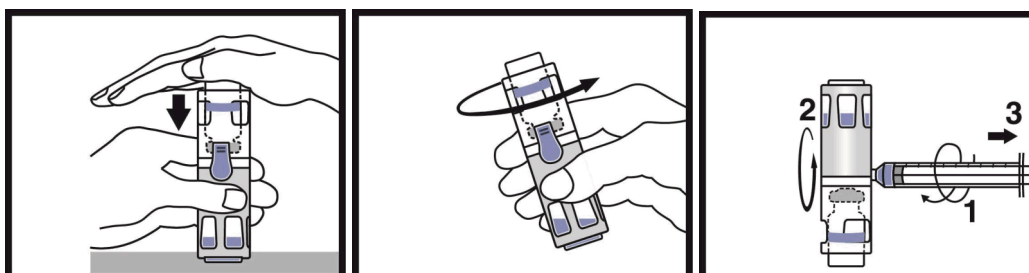
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 2000

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 3000 UI octocog alfa, aproximadamente 600 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 3000 UI de octocog alfa, 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 3000

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 3000 UI polvo para solución inyectable.  
octocog alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

3000 UI octocog alfa

**6. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 3000 UI octocog alfa, aproximadamente 600 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 3000 UI octocog alfa y 1 vial con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, precargado en un sistema BAXJECT III.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/016

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 3000

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.

Vial de polvo y 5 ml de disolvente precargado en el sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 3000

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

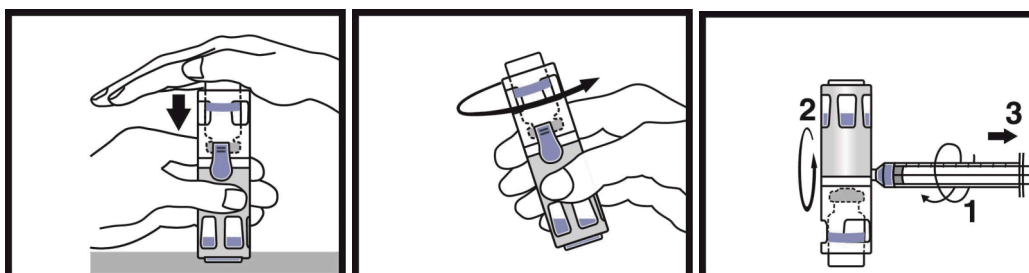
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 3000

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**



## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 250 UI octocog alfa, aproximadamente 125 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 250 UI de octocog alfa, 1 vial con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente: No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 250

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 250 UI polvo para solución inyectable.  
octocog alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

250 UI octocog alfa

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 250 UI octocog alfa, aproximadamente 125 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 250 UI octocog alfa y 1 vial con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables precargado en el sistema BAXJECT III.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/017

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 250

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.

Vial de polvo y 2 ml de disolvente precargado en el sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 250

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

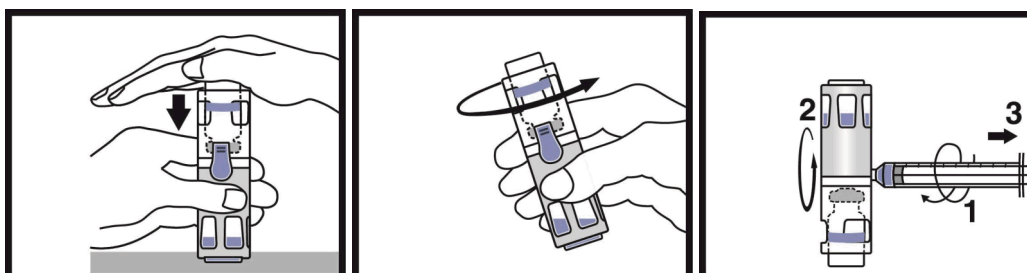
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 250

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 500 UI octocog alfa, aproximadamente 250 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 500 UI de octocog alfa, 1 vial con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/008

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 500 UI polvo para solución inyectable.  
octocog alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

500 UI octocog alfa

**6. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 500 UI octocog alfa, aproximadamente 250 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 500 UI octocog alfa y 1 vial con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables precargado en el sistema BAXJECT III.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.:  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente: No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/018

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.

Vial de polvo y 2 ml de disolvente precargado en el sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 500

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

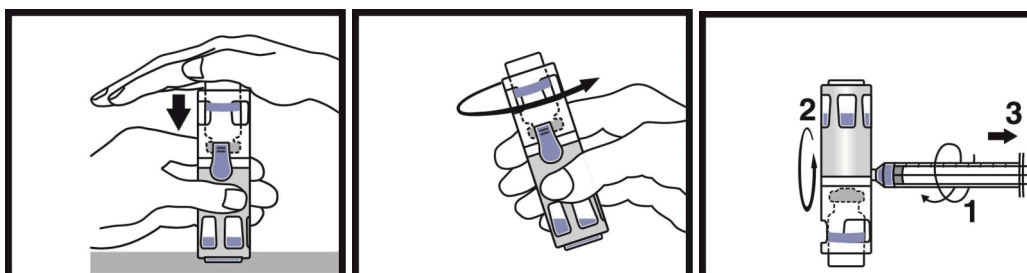
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 500

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**



## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 1000 UI octocog alfa, aproximadamente 500 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1000 UI de octocog alfa, y 1 vial con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente: No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/009

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 1000

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 1000 UI polvo para solución inyectable.  
octocog alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

1000 UI octocog alfa

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 1000 UI octocog alfa, aproximadamente 500 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1000 UI octocog alfa y 1 vial con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables precargado en el sistema BAXJECT III.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente:  
No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/019

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 1000

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.

Vial de polvo y 2 ml de disolvente precargado en el sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1000

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

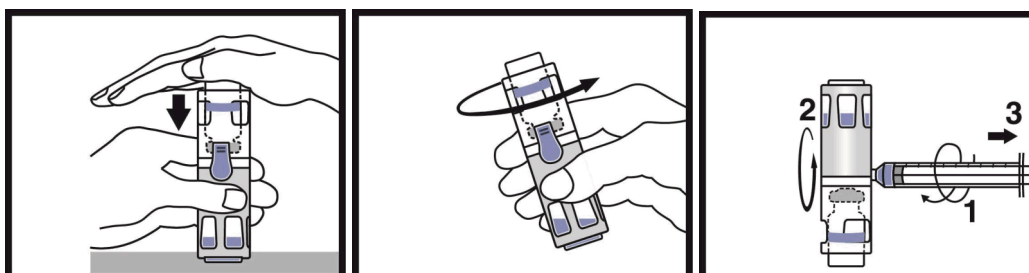
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 1000

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 1500 UI octocog alfa, aproximadamente 750 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1500 UI de octocog alfa, 1 vial con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, 1 equipo para reconstitución BAXJECT II.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente: No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/010

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 1500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 1500 UI polvo para solución inyectable.  
octocog alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

1500 UI octocog alfa

**6. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (EQUIPO BAXJECT II)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial: 1500 UI octocog alfa, aproximadamente 750 UI/ml después de la reconstitución.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80, glutatión (reducido).  
Para mayor información ver el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1500 UI octocog alfa y 1 vial con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables precargado en el sistema BAXJECT III.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.  
Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Fin del periodo de 6 meses, si se conserva a temperatura ambiente: No utilizar después de esta fecha de caducidad.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único hasta 6 meses.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Viena

Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/271/020

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ADVATE 1500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
octocog alfa

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Vía intravenosa, después de la reconstitución.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.

Vial de polvo y 2 ml de disolvente precargado en el sistema BAXJECT III.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLISTERS O TIRAS  
ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADVATE 1500

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG

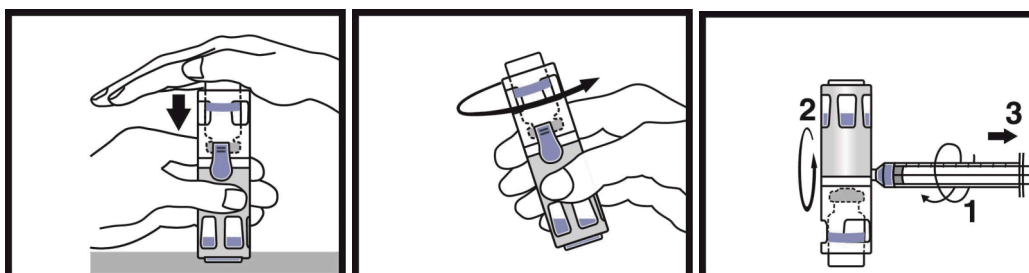
**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ADVATE 1500

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**



## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el usuario

**ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable**

octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es ADVATE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADVATE
3. Cómo usar ADVATE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADVATE
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es ADVATE y para qué se utiliza

ADVATE contiene el principio activo octocog alfa, factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante. El factor VIII es necesario para coagular la sangre y parar las hemorragias. En pacientes con hemofilia A el factor VIII falta o no funciona correctamente (ausencia hereditaria de factor VIII).

ADVATE se utiliza para el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes de todos los grupos de edad que padecen hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la ausencia de factor VIII).

ADVATE se prepara sin añadir ninguna proteína derivada humana o animal en todo el proceso de fabricación.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADVATE

##### No use ADVATE

- si es alérgico (hipersensible) al octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a las proteínas del ratón o del hámster

Si no está seguro si es alérgico, consulte con su médico.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar ADVATE. Informe a su médico si ha sido tratado previamente con medicamentos que contienen factor VIII, especialmente si desarrolló inhibidores ya que puede existir un riesgo elevado de que esto vuelva a suceder. Los inhibidores son anticuerpos que bloquean el factor VIII que reducen la eficacia de ADVATE para prevenir el control del sangrado. El desarrollo de inhibidores es una complicación conocida en el tratamiento de la hemofilia A. Si su hemorragia no llega a controlarse con ADVATE, consulte a su médico inmediatamente.

Existe un riesgo escaso de que pueda experimentar una reacción anafiláctica (una reacción alérgica repentina grave) a ADVATE. Debe ser consciente de que los primeros síntomas de una reacción alérgica son sarpullido, picor, ronchas, picor generalizado, hinchazón de los labios y lengua, dificultad para respirar, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos. Estos síntomas pueden ser un aviso de shock anafiláctico, que también puede producir mareos graves, pérdida de consciencia y dificultades graves para respirar.

Si experimenta cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la administración del medicamento y consulte con un médico. Los síntomas graves, incluyendo la dificultad para respirar y (casi) desmayos requieren un tratamiento de emergencia rápido.

#### *Pacientes que desarrollan inhibidores del Factor VIII*

La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted y a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con ADVATE, consulte a su médico inmediatamente.

### **Niños y adolescentes**

Las advertencias y precauciones indicadas se aplican a adultos y niños (de 0 a 18 años de edad).

### **Uso de ADVATE con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

El tratamiento con ADVATE no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

### **ADVATE contiene sodio**

Este medicamento contiene 10 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 0,5 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo usar ADVATE**

El tratamiento con ADVATE se iniciará por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Su médico calculará su dosis de ADVATE (en unidades internacionales o UI) en función de su estado, su peso corporal y de si va a ser utilizado para la prevención o para el tratamiento de hemorragias. La frecuencia de administración dependerá de cómo actúe ADVATE. La terapia sustitutiva con ADVATE es normalmente un tratamiento de por vida.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### Prevención de hemorragias

La dosis habitual de octocog alfa es de 20 a 40 UI por kg de peso corporal, administrado cada 2 ó 3 días. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden requerirse la administración más frecuente de las inyecciones o dosis mayores.

#### Tratamiento de hemorragias

La dosis de octocog alfa se calcula en función de su peso corporal y de los niveles de factor VIII que se quieran conseguir. Los niveles de factor VIII a alcanzar dependerán de la gravedad y de la localización de la hemorragia.

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de Factor VIII deseado (\% del normal)} \times 0,5$$

Si tiene la impresión de que el efecto de ADVATE es insuficiente, consulte con su médico. Su médico realizará los análisis de laboratorio apropiados para asegurarse de que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es especialmente importante si se va a someter a una operación importante.

#### **Uso en niños y adolescentes (de 0 a 18 años de edad)**

Para el tratamiento de hemorragias, la dosis en niños no difiere de la de los pacientes adultos. Para evitar hemorragias en niños menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI por kg de peso corporal de 3 a 4 veces por semana. La administración de ADVATE en niños (intravenosa) no difiere de la administración en adultos. Puede ser necesario un dispositivo de acceso venoso central (CVAD) para permitir infusiones frecuentes de productos de factor VIII.

#### **Cómo se administra ADVATE**

ADVATE normalmente se inyecta en vena (vía intravenosa) por su médico o enfermera. Usted o cualquier otra persona pueden también administrar la inyección de ADVATE pero únicamente después de recibir la formación adecuada. Las instrucciones detalladas para su administración se describen al final de este prospecto.

#### **Si usa más ADVATE del que debiera**

Siga exactamente las instrucciones de administración de ADVATE indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Si se inyecta una dosis mayor de ADVATE de la recomendada, consulte con su médico lo antes posible.

#### **Si olvidó usar ADVATE**

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Adminístrese la siguiente inyección como está establecido y continúe como le había indicado su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con ADVATE**

No deje de usar ADVATE sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen **reacciones alérgicas (anafilácticas) repentinas y graves**, se **debe parar inmediatamente** la inyección. Contacte con su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas iniciales de las reacciones alérgicas:

- erupción, sarpullido, ronchas y picor generalizado,

- hinchazón de los labios y la lengua,
- dificultad para respirar, jadeos, opresión en el pecho,
- sensación de malestar general,
- mareos y pérdida de consciencia.

Los síntomas graves, como dificultad para respirar y (casi) síncope, requieren un tratamiento temprano de emergencia.

En los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII pueden producirse anticuerpos inhibidores (ver sección 2) muy frecuentemente (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), el riesgo es poco frecuente (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, los medicamentos que toman usted o su hijo pueden dejar de funcionar correctamente y usted o su hijo pueden sufrir una hemorragia persistente. En ese caso, contacte con su médico inmediatamente.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

Inhibidores del factor VIII (en los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII).

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

Dolor de cabeza y fiebre

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

Inhibidores del factor VIII (en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII [más de 150 días de tratamiento]), mareos, gripe, desfallecimiento, pulsaciones anormales, manchas rojas asociadas a picor, molestias en el pecho, cardenal en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, picor, aumento de la sudoración, sabor extraño en la boca, sofocos, migrañas, pérdidas de memoria, escalofríos, diarrea, náusea, vómitos, dificultad para respirar, dolor de garganta, infección de los vasos linfáticos, palidez, inflamación ocular, sarpullidos, sudoración excesiva, inflamación de pies y piernas, disminución del número de glóbulos rojos, aumento de un tipo de leucocitos (monocitos) y dolor en la parte superior del abdomen o parte inferior del pecho.

*Relacionados con la cirugía*

infección relacionada con el catéter, disminución del número de glóbulos rojos, hinchazón de las extremidades y las articulaciones, sangrado prolongado después de la retirada del drenaje, disminución de los niveles de factor VIII y hematoma postoperatorio

*Relacionados con los dispositivos de acceso venoso central (CVAD)*

Infección relacionada con catéter, infección sistémica y coágulo de sangre local en el lado del catéter.

**Efectos adversos con frecuencia desconocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Reacciones que pueden ser mortales (anafilaxis) y otras reacciones alérgicas (hipersensibilidad), trastornos generales (cansancio, falta de energía).

**Efectos adversos adicionales en niños**

Además del desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos sin tratamiento previo y las complicaciones asociadas al catéter, en los ensayos clínicos no se observaron diferencias específicas de la edad en los efectos adversos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de ADVATE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Hasta la fecha de caducidad, el vial de polvo puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. En este caso, este medicamento caduca al final de este periodo de 6 meses o en la fecha de caducidad impresa en el vial del producto, lo que ocurra antes. Por favor, anote en el envase del medicamento la fecha de finalización del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo después de conservarse a temperatura ambiente.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Este medicamento es para un solo uso. Elimine la solución no utilizada de forma apropiada.

Utilizar el medicamento inmediatamente tras la disolución completa del polvo.

No refrigerar el medicamento después de la preparación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de ADVATE

- El principio activo es octocog alfa (factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante). Cada vial de polvo contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000, o 3000 UI de octocog alfa.
- Los demás componentes son manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80 y glutatión (reducido)

*Vial de disolvente:* 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables

### Aspecto del producto y contenido del envase

ADVATE es un polvo desmenuzable de color blanco a blanquecino.

Después de su reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas.

Cada envase contiene también un equipo para reconstitución (BAXJECT II).

### Titular de la autorización de comercialización

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Viena

Tel: +800 66838470

E-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Responsables de la fabricación**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22866000  
admin@protoncy.com

#### **Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Fecha de la última revisión de este prospecto**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

---


### **Instrucciones para la preparación y administración**

Se requiere una técnica aséptica para la preparación de la solución y su administración.

Utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución que se incluyen en cada envase de ADVATE. ADVATE no se debe mezclar con otros medicamentos o disolventes.

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADVATE.

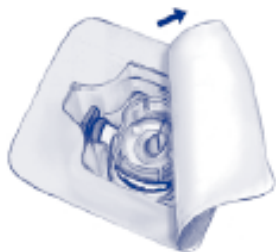
### **Instrucciones para la reconstitución**

- No usar después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y en el envase.
  - No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro, como indica el símbolo: .
  - No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.



4. Limpiar los tapones con toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**



### Instrucciones para la inyección

Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.

#### Nota importante:

- No intente administrar la inyección a menos que haya recibido una formación especial de su médico o enfermera.
- Inspeccione la solución preparada para detectar partículas o decoloración antes de la administración (la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas extrañas). No utilice ADVATE si la solución no está totalmente transparente o no está disuelta completamente.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II (Fig. d).
2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Fig. e).
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si observa un aumento significativo del pulso, debe reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección, normalmente esto permite que los síntomas desaparezcan en seguida (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
5. Elimine la solución no utilizada de forma apropiada.

Fig. d

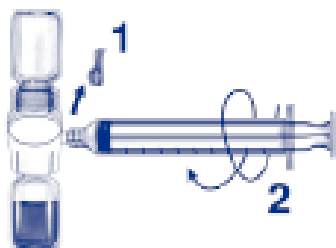
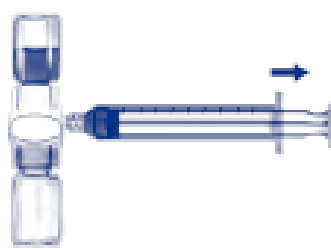


Fig. e



Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Tratamiento bajo demanda

En el caso de los episodios hemorrágicos posteriores, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. Se puede utilizar la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía.

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.

<p><b>Cirugía</b></p> <p><i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.</p> <p><i>Mayor</i></p>	<p>30 – 60</p> <p>80 – 100 (pre y postoperatorio)</p>	<p>Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.</p> <p>Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).</p>
---	---	---

## **Prospecto: Información para el usuario**

**ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable**

octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es ADVATE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADVATE
3. Cómo usar ADVATE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADVATE
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es ADVATE y para qué se utiliza**

ADVATE contiene el principio activo octocog alfa, factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante. El factor VIII es necesario para coagular la sangre y parar las hemorragias. En pacientes con hemofilia A el factor VIII falta o no funciona correctamente (ausencia hereditaria de factor VIII).

ADVATE se utiliza para el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes de todos los grupos de edad que padecen hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la ausencia de factor VIII).

ADVATE se prepara sin añadir ninguna proteína derivada humana o animal en todo el proceso de fabricación.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADVATE**

#### **No use ADVATE**

- si es alérgico (hipersensible) al octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a las proteínas del ratón o del hámster

Si no está seguro si es alérgico, consulte con su médico.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar ADVATE. Informe a su médico si ha sido tratado previamente con medicamentos que contienen factor VIII, especialmente si desarrolló inhibidores ya que puede existir un riesgo elevado de que esto vuelva a suceder. Los inhibidores son anticuerpos que bloquean el factor VIII que reducen la eficacia de ADVATE para prevenir el control del sangrado. El desarrollo de inhibidores es una complicación conocida en el tratamiento de la hemofilia A. Si su hemorragia no llega a controlarse con ADVATE, consulte a su médico inmediatamente.

Existe un riesgo escaso de que pueda experimentar una reacción anafiláctica (una reacción alérgica repentina grave) a ADVATE. Debe ser consciente de que los primeros síntomas de una reacción alérgica son sarpullido, picor, ronchas, picor generalizado, hinchazón de los labios y lengua, dificultad para respirar, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos. Estos síntomas pueden ser un aviso de shock anafiláctico, que también puede producir mareos graves, pérdida de consciencia y dificultades graves para respirar.

Si experimenta cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la administración del medicamento y consulte con un médico. Los síntomas graves, incluyendo la dificultad para respirar y (casi) desmayos requieren un tratamiento de emergencia rápido.

#### *Pacientes que desarrollan inhibidores del Factor VIII*

La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted y a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con ADVATE, consulte a su médico inmediatamente.

### **Niños y adolescentes**

Las advertencias y precauciones indicadas se aplican a adultos y niños (de 0 a 18 años de edad).

### **Uso de ADVATE con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

El tratamiento con ADVATE no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

### **ADVATE contiene sodio**

Este medicamento contiene 10 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 0,5 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo usar ADVATE**

El tratamiento con ADVATE se iniciará por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Su médico calculará su dosis de ADVATE (en unidades internacionales o UI) en función de su estado, su peso corporal y de si va a ser utilizado para la prevención o para el tratamiento de hemorragias. La frecuencia de administración dependerá de cómo actúe ADVATE. La terapia sustitutiva con ADVATE es normalmente un tratamiento de por vida.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### Prevención de hemorragias

La dosis habitual de octocog alfa es de 20 a 40 UI por kg de peso corporal, administrado cada 2 ó 3 días. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden requerirse la administración más frecuente de las inyecciones o dosis mayores.

#### Tratamiento de hemorragias

La dosis de octocog alfa se calcula en función de su peso corporal y de los niveles de factor VIII que se quieran conseguir. Los niveles de factor VIII a alcanzar dependerán de la gravedad y de la localización de la hemorragia.

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de Factor VIII deseado (\% del normal)} \times 0,5$$

Si tiene la impresión de que el efecto de ADVATE es insuficiente, consulte con su médico. Su médico realizará los análisis de laboratorio apropiados para asegurarse de que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es especialmente importante si se va a someter a una operación importante.

#### **Uso en niños y adolescentes (de 0 a 18 años de edad)**

Para el tratamiento de hemorragias, la dosis en niños no difiere de la de los pacientes adultos. Para evitar hemorragias en niños menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI por kg de peso corporal de 3 a 4 veces por semana. La administración de ADVATE en niños (intravenosa) no difiere de la administración en adultos. Puede ser necesario un dispositivo de acceso venoso central (CVAD) para permitir infusiones frecuentes de productos de factor VIII.

#### **Cómo se administra ADVATE**

ADVATE normalmente se inyecta en vena (vía intravenosa) por su médico o enfermera. Usted o cualquier otra persona pueden también administrar la inyección de ADVATE pero únicamente después de recibir la formación adecuada. Las instrucciones detalladas para su administración se describen al final de este prospecto.

#### **Si usa más ADVATE del que debiera**

Siga exactamente las instrucciones de administración de ADVATE indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Si se inyecta una dosis mayor de ADVATE de la recomendada, consulte con su médico lo antes posible.

#### **Si olvidó usar ADVATE**

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Adminístrese la siguiente inyección como está establecido y continúe como le había indicado su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con ADVATE**

No deje de usar ADVATE sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen **reacciones alérgicas (anafilácticas) repentinas y graves**, se **debe parar inmediatamente** la inyección. Contacte con su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas iniciales de las reacciones alérgicas:

- erupción, sarpullido, ronchas y picor generalizado,

- hinchazón de los labios y la lengua,
- dificultad para respirar, jadeos, opresión en el pecho,
- sensación de malestar general,
- mareos y pérdida de consciencia.

Los síntomas graves, como dificultad para respirar y (casi) síncope, requieren un tratamiento temprano de emergencia.

En los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII pueden producirse anticuerpos inhibidores (ver sección 2) muy frecuentemente (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), el riesgo es poco frecuente (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, los medicamentos que toman usted o su hijo pueden dejar de funcionar correctamente y usted o su hijo pueden sufrir una hemorragia persistente. En ese caso, contacte con su médico inmediatamente.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

Inhibidores del factor VIII (en los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII).

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

Dolor de cabeza y fiebre

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

Inhibidores del factor VIII (en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII [más de 150 días de tratamiento]), mareos, gripe, desfallecimiento, pulsaciones anormales, manchas rojas asociadas a picor, molestias en el pecho, cardenal en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, picor, aumento de la sudoración, sabor extraño en la boca, sofocos, migrañas, pérdidas de memoria, escalofríos, diarrea, náusea, vómitos, dificultad para respirar, dolor de garganta, infección de los vasos linfáticos, palidez, inflamación ocular, sarpullidos, sudoración excesiva, inflamación de pies y piernas, disminución del número de glóbulos rojos, aumento de un tipo de leucocitos (monocitos) y dolor en la parte superior del abdomen o parte inferior del pecho.

*Relacionados con la cirugía*

infección relacionada con el catéter, disminución del número de glóbulos rojos, hinchazón de las extremidades y las articulaciones, sangrado prolongado después de la retirada del drenaje, disminución de los niveles de factor VIII y hematoma postoperatorio

*Relacionados con los dispositivos de acceso venoso central (CVAD)*

Infección relacionada con catéter, infección sistémica y coágulo de sangre local en el lado del catéter.

**Efectos adversos con frecuencia desconocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Reacciones que pueden ser mortales (anafilaxis) y otras reacciones alérgicas (hipersensibilidad), trastornos generales (cansancio, falta de energía).

**Efectos adversos adicionales en niños**

Además del desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos sin tratamiento previo y las complicaciones asociadas al catéter, en los ensayos clínicos no se observaron diferencias específicas de la edad en los efectos adversos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de ADVATE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Hasta la fecha de caducidad, el blister con el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. En este caso, este medicamento caduca al final de este periodo de 6 meses o en la fecha de caducidad impresa en el blister, lo que ocurra antes. Por favor, anote en el envase del medicamento la fecha de finalización del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo después de conservarse a temperatura ambiente.

Conservar el blister con el medicamento en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Este medicamento es para un solo uso. Elimine la solución no utilizada de forma apropiada.

Utilizar el medicamento inmediatamente tras la disolución completa del polvo.

No refrigerar el medicamento después de la preparación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de ADVATE

- El principio activo es octocog alfa (factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante). Cada vial de polvo contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000, o 3000 UI de octocog alfa.
- Los demás componentes son manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80 y glutatión (reducido)

*Vial de disolvente:* 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables

### Aspecto del producto y contenido del envase

ADVATE es un polvo desmenuzable de color blanco a blanquecino.

Después de su reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas.

### Titular de la autorización de comercialización

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Viena

Tel: +800 66838470

E-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)



**Responsables de la fabricación**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22866000  
admin@protoncy.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Instrucciones para la preparación y administración**

ADVATE no se debe mezclar con otros medicamentos o disolventes.

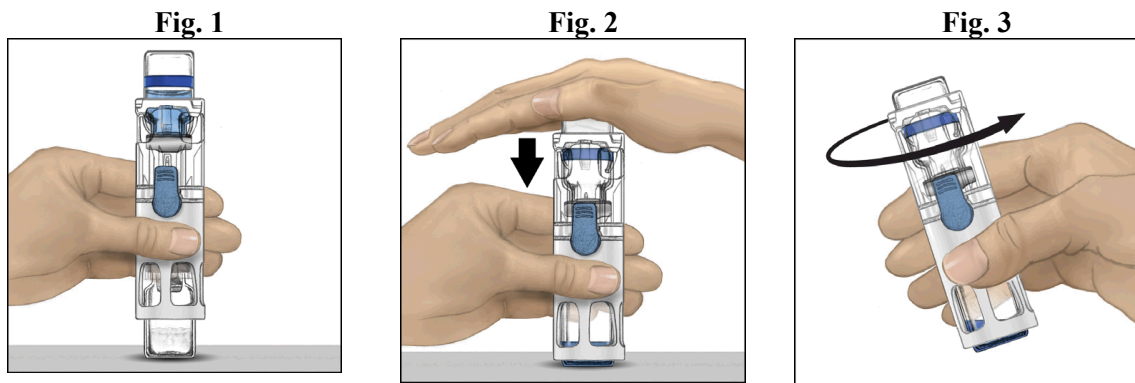
Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADVATE.

**Instrucciones para la reconstitución**

- No usar después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y en el envase.
  - No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.
  - No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
  4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
  5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el

disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.

6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.



### Instrucciones para la inyección

Se requiere una técnica aséptica durante la administración.

Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.

#### Nota importante:

- No intente administrar la inyección a menos que haya recibido una formación especial de su médico o enfermera.
  - Inspeccione la solución preparada para detectar partículas o decoloración antes de la administración (la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas extrañas). No utilice ADVATE si la solución no está totalmente transparente o no está disuelta completamente.
1. Quitar el protector azul del sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al sistema BAXJECT III.
  2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
  3. Desconectar la jeringa.
  4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si observa un aumento significativo del pulso, debe reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección, normalmente esto permite que los síntomas desaparezcan en seguida (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
  5. Elimine la solución no utilizada de forma apropiada.

---

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

#### Tratamiento bajo demanda

En el caso de los episodios hemorrágicos posteriores, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. Se puede utilizar la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía.

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

## **Prospecto: Información para el usuario**

**ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable**

octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es ADVATE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADVATE
3. Cómo usar ADVATE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADVATE
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es ADVATE y para qué se utiliza**

ADVATE contiene el principio activo octocog alfa, factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante. El factor VIII es necesario para coagular la sangre y parar las hemorragias. En pacientes con hemofilia A el factor VIII falta o no funciona correctamente (ausencia hereditaria de factor VIII).

ADVATE se utiliza para el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes de todos los grupos de edad que padecen hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la ausencia de factor VIII).

ADVATE se prepara sin añadir ninguna proteína derivada humana o animal en todo el proceso de fabricación.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADVATE**

##### **No use ADVATE**

- si es alérgico (hipersensible) al octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a las proteínas del ratón o del hámster

Si no está seguro si es alérgico, consulte con su médico.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar ADVATE. Informe a su médico si ha sido tratado previamente con medicamentos que contienen factor VIII, especialmente si desarrolló inhibidores ya que puede existir un riesgo elevado de que esto vuelva a suceder. Los inhibidores son anticuerpos que bloquean el factor VIII que reducen la eficacia de ADVATE para prevenir el control del sangrado. El desarrollo de inhibidores es una complicación conocida en el tratamiento de la hemofilia A. Si su hemorragia no llega a controlarse con ADVATE, consulte a su médico inmediatamente.

Existe un riesgo escaso de que pueda experimentar una reacción anafiláctica (una reacción alérgica repentina grave) a ADVATE. Debe ser consciente de que los primeros síntomas de una reacción alérgica son sarpullido, picor, ronchas, picor generalizado, hinchazón de los labios y lengua, dificultad para respirar, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos. Estos síntomas pueden ser un aviso de shock anafiláctico, que también puede producir mareos graves, pérdida de consciencia y dificultades graves para respirar.

Si experimenta cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la administración del medicamento y consulte con un médico. Los síntomas graves, incluyendo la dificultad para respirar y (casi) desmayos requieren un tratamiento de emergencia rápido.

#### *Pacientes que desarrollan inhibidores del Factor VIII*

La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted y a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con ADVATE, consulte a su médico inmediatamente.

### **Niños y adolescentes**

Las advertencias y precauciones indicadas se aplican a adultos y niños (de 0 a 18 años de edad).

### **Uso de ADVATE con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

El tratamiento con ADVATE no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

### **ADVATE contiene sodio**

Este medicamento contiene 10 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 0,5 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

### **Aplicación incorrecta de ADVATE**

La aplicación incorrecta (la inyección en la arteria o fuera de la vena) se debe evitar ya que pueden producirse reacciones leves y a corto plazo en el lugar de la inyección, como cardenales y enrojecimiento.

## **3. Cómo usar ADVATE**

El tratamiento con ADVATE se iniciará por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Su médico calculará su dosis de ADVATE (en unidades internacionales o UI) en función de su estado, su peso corporal y de si va a ser utilizado para la prevención o para el tratamiento de hemorragias. La frecuencia de administración dependerá de cómo actúe ADVATE. La terapia sustitutiva con ADVATE es normalmente un tratamiento de por vida.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### Prevención de hemorragias

La dosis habitual de octocog alfa es de 20 a 40 UI por kg de peso corporal, administrado cada 2 ó 3 días. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden requerirse la administración más frecuente de las inyecciones o dosis mayores.

#### Tratamiento de hemorragias

La dosis de octocog alfa se calcula en función de su peso corporal y de los niveles de factor VIII que se quieran conseguir. Los niveles de factor VIII a alcanzar dependerán de la gravedad y de la localización de la hemorragia.

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de Factor VIII deseado (\% del normal)} \times 0,5$$

Si tiene la impresión de que el efecto de ADVATE es insuficiente, consulte con su médico. Su médico realizará los análisis de laboratorio apropiados para asegurarse de que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es especialmente importante si se va a someter a una operación importante.

#### **Uso en niños y adolescentes** (de 0 a 18 años de edad)

Para el tratamiento de hemorragias, la dosis en niños no difiere de la de los pacientes adultos. Para evitar hemorragias en niños menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI por kg de peso corporal de 3 a 4 veces por semana. La administración de ADVATE en niños (intravenosa) no difiere de la administración en adultos. Puede ser necesario un dispositivo de acceso venoso central (CVAD) para permitir infusiones frecuentes de productos de factor VIII.

Debido a la disminución del volumen de inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml, el tiempo para reaccionar a las reacciones de hipersensibilidad durante una inyección se reduce aún más. Por tanto, se aconseja tener precaución durante la inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml, especialmente en niños.

#### **Cómo se administra ADVATE**

ADVATE normalmente se inyecta en vena (vía intravenosa) por su médico o enfermera. Usted o cualquier otra persona pueden también administrar la inyección de ADVATE pero únicamente después de recibir la formación adecuada. Las instrucciones detalladas para su administración se describen al final de este prospecto.

#### **Si usa más ADVATE del que debiera**

Siga exactamente las instrucciones de administración de ADVATE indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Si se inyecta una dosis mayor de ADVATE de la recomendada, consulte con su médico lo antes posible.

#### **Si olvidó usar ADVATE**

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Adminístrese la siguiente inyección como está establecido y continúe como le había indicado su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con ADVATE**

No deje de usar ADVATE sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen **reacciones alérgicas** (anafilácticas) **repentinas y graves**, se **debe parar inmediatamente** la inyección. Contacte con su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas iniciales de las reacciones alérgicas:

- erupción, sarpullido, ronchas y picor generalizado,
- hinchazón de los labios y la lengua,
- dificultad para respirar, jadeos, opresión en el pecho,
- sensación de malestar general,
- mareos y pérdida de consciencia.

Los síntomas graves, como dificultad para respirar y (casi) síncope, requieren un tratamiento temprano de emergencia.

En los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII pueden producirse anticuerpos inhibidores (ver sección 2) muy frecuentemente (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), el riesgo es poco frecuente (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, los medicamentos que toman usted o su hijo pueden dejar de funcionar correctamente y usted o su hijo pueden sufrir una hemorragia persistente. En ese caso, contacte con su médico inmediatamente.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

Inhibidores del factor VIII (en los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII).

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

Dolor de cabeza y fiebre

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

Inhibidores del factor VIII (en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII [más de 150 días de tratamiento]), mareos, gripe, desfallecimiento, pulsaciones anormales, manchas rojas asociadas a picor, molestias en el pecho, cardenal en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, picor, aumento de la sudoración, sabor extraño en la boca, sofocos, migrañas, pérdidas de memoria, escalofríos, diarrea, náusea, vómitos, dificultad para respirar, dolor de garganta, infección de los vasos linfáticos, palidez, inflamación ocular, sarpullidos, sudoración excesiva, inflamación de pies y piernas, disminución del número de glóbulos rojos, aumento de un tipo de leucocitos (monocitos) y dolor en la parte superior del abdomen o parte inferior del pecho.

*Relacionados con la cirugía*

infección relacionada con el catéter, disminución del número de glóbulos rojos, hinchazón de las extremidades y las articulaciones, sangrado prolongado después de la retirada del drenaje, disminución de los niveles de factor VIII y hematoma postoperatorio

*Relacionados con los dispositivos de acceso venoso central (CVAD)*

Infección relacionada con catéter, infección sistémica y coágulo de sangre local en el lado del catéter.

**Efectos adversos con frecuencia desconocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Reacciones que pueden ser mortales (anafilaxis) y otras reacciones alérgicas (hipersensibilidad), trastornos generales (cansancio, falta de energía).



### **Efectos adversos adicionales en niños**

Además del desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos sin tratamiento previo y las complicaciones asociadas al catéter, en los ensayos clínicos no se observaron diferencias específicas de la edad en los efectos adversos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de ADVATE**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Hasta la fecha de caducidad, el vial de polvo puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. En este caso, este medicamento caduca al final de este periodo de 6 meses o en la fecha de caducidad impresa en el vial del producto, lo que ocurra antes. Por favor, anote en el envase del medicamento la fecha de finalización del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo después de conservarse a temperatura ambiente.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Este medicamento es para un solo uso. Elimine la solución no utilizada de forma apropiada.

Utilizar el medicamento inmediatamente tras la disolución completa del polvo.

No refrigerar el medicamento después de la preparación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de ADVATE**

- El principio activo es octocog alfa (factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante). Cada vial de polvo contiene nominalmente 250, 500, 1000 o 1500 UI de octocog alfa.
- Los demás componentes son manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80 y glutatión (reducido)

*Vial de disolvente:* 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables

**Aspecto del producto y contenido del envase**

ADVATE es un polvo desmenuzable de color blanco a blanquecino.

Después de su reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas.

Cada envase contiene también un equipo para reconstitución (BAXJECT II).

**Titular de la autorización de comercialización**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Tel: +800 66838470  
E-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Responsables de la fabricación**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
[safety@drugsalesltd.com](mailto:safety@drugsalesltd.com)

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22866000  
admin@protoncy.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

**Instrucciones para la preparación y administración**

Se requiere una técnica aséptica para la preparación de la solución y su administración.

Utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución que se incluyen en cada envase de ADVATE. ADVATE no se debe mezclar con otros medicamentos o disolventes.

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADVATE.

### Instrucciones para la reconstitución


- No usar después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y en el envase.
  - No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro, como indica el símbolo: .
  - No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera los viales de polvo y de disolvente de ADVATE y dejarlos a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
  2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
  3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
  4. Limpiar los tapones con toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
  5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
  6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.
  7. Para la reconstitución, utilizar solamente el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo ADVATE (Fig. c).
  8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas.

Fig. a

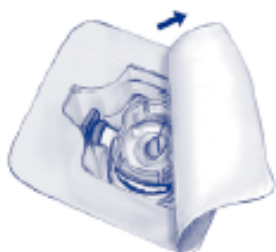


Fig. b



Fig. c



### Instrucciones para la inyección

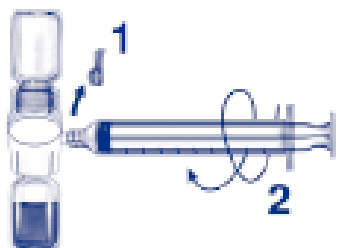
Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.

#### Nota importante:

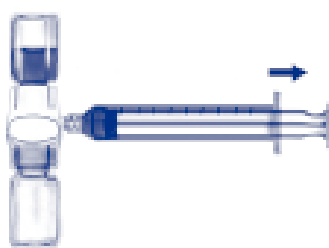
- No intente administrar la inyección a menos que haya recibido una formación especial de su médico o enfermera.
- Inspeccione la solución preparada para detectar partículas o decoloración antes de la administración (la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas extrañas). No utilice ADVATE si la solución no está totalmente transparente o no está disuelta completamente.

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II (Fig. d).
2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Fig. e).
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si observa un aumento significativo del pulso, debe reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección, normalmente esto permite que los síntomas desaparezcan en seguida (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
5. Elimine la solución no utilizada de forma apropiada.

**Fig. d**



**Fig. e**



---

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Tratamiento bajo demanda

En el caso de los episodios hemorrágicos posteriores, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. Se puede utilizar la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía.

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

## Prospecto: Información para el usuario

**ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable**  
**ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable**

octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es ADVATE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADVATE
3. Cómo usar ADVATE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADVATE
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es ADVATE y para qué se utiliza

ADVATE contiene el principio activo octocog alfa, factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante. El factor VIII es necesario para coagular la sangre y parar las hemorragias. En pacientes con hemofilia A el factor VIII falta o no funciona correctamente (ausencia hereditaria de factor VIII).

ADVATE se utiliza para el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes de todos los grupos de edad que padecen hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la ausencia de factor VIII).

ADVATE se prepara sin añadir ninguna proteína derivada humana o animal en todo el proceso de fabricación.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADVATE

##### No use ADVATE

- si es alérgico (hipersensible) al octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a las proteínas del ratón o del hámster

Si no está seguro si es alérgico, consulte con su médico.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar ADVATE. Informe a su médico si ha sido tratado previamente con medicamentos que contienen factor VIII, especialmente si desarrolló inhibidores ya que puede existir un riesgo elevado de que esto vuelva a suceder. Los inhibidores son anticuerpos que

bloquean el factor VIII que reducen la eficacia de ADVATE para prevenir el control del sangrado. El desarrollo de inhibidores es una complicación conocida en el tratamiento de la hemofilia A. Si su hemorragia no llega a controlarse con ADVATE, consulte a su médico inmediatamente.

Existe un riesgo escaso de que pueda experimentar una reacción anafiláctica (una reacción alérgica repentina grave) a ADVATE. Debe ser consciente de que los primeros síntomas de una reacción alérgica son sarpullido, picor, ronchas, picor generalizado, hinchazón de los labios y lengua, dificultad para respirar, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos. Estos síntomas pueden ser un aviso de shock anafiláctico, que también puede producir mareos graves, pérdida de consciencia y dificultades graves para respirar.

Si experimenta cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la administración del medicamento y consulte con un médico. Los síntomas graves, incluyendo la dificultad para respirar y (casi) desmayos requieren un tratamiento de emergencia rápido.

#### *Pacientes que desarrollan inhibidores del Factor VIII*

La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted y a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con ADVATE, consulte a su médico inmediatamente.

#### **Niños y adolescentes**

Las advertencias y precauciones indicadas se aplican a adultos y niños (de 0 a 18 años de edad).

#### **Uso de ADVATE con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

El tratamiento con ADVATE no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

#### **ADVATE contiene sodio**

Este medicamento contiene 10 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 0,5 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

#### **Aplicación incorrecta de ADVATE**

La aplicación incorrecta (la inyección en la arteria o fuera de la vena) se debe evitar ya que pueden producirse reacciones leves y a corto plazo en el lugar de la inyección, como cardenales y enrojecimiento.

### **3. Cómo usar ADVATE**

El tratamiento con ADVATE se iniciará por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Su médico calculará su dosis de ADVATE (en unidades internacionales o UI) en función de su estado, su peso corporal y de si va a ser utilizado para la prevención o para el tratamiento de hemorragias. La frecuencia de administración dependerá de cómo actúe ADVATE. La terapia sustitutiva con ADVATE es normalmente un tratamiento de por vida.



Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### Prevención de hemorragias

La dosis habitual de octocog alfa es de 20 a 40 UI por kg de peso corporal, administrado cada 2 ó 3 días. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden requerirse la administración más frecuente de las inyecciones o dosis mayores.

#### Tratamiento de hemorragias

La dosis de octocog alfa se calcula en función de su peso corporal y de los niveles de factor VIII que se quieran conseguir. Los niveles de factor VIII a alcanzar dependerán de la gravedad y de la localización de la hemorragia.

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de Factor VIII deseado (\% del normal)} \times 0,5$$

Si tiene la impresión de que el efecto de ADVATE es insuficiente, consulte con su médico. Su médico realizará los análisis de laboratorio apropiados para asegurarse de que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es especialmente importante si se va a someter a una operación importante.

#### **Uso en niños y adolescentes (de 0 a 18 años de edad)**

Para el tratamiento de hemorragias, la dosis en niños no difiere de la de los pacientes adultos. Para evitar hemorragias en niños menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI por kg de peso corporal de 3 a 4 veces por semana. La administración de ADVATE en niños (intravenosa) no difiere de la administración en adultos. Puede ser necesario un dispositivo de acceso venoso central (CVAD) para permitir infusiones frecuentes de productos de factor VIII.

Debido a la disminución del volumen de inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml, el tiempo para reaccionar a las reacciones de hipersensibilidad durante una inyección se reduce aún más. Por tanto, se aconseja tener precaución durante la inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml, especialmente en niños.

#### **Cómo se administra ADVATE**

ADVATE normalmente se inyecta en vena (vía intravenosa) por su médico o enfermera. Usted o cualquier otra persona pueden también administrar la inyección de ADVATE pero únicamente después de recibir la formación adecuada. Las instrucciones detalladas para su administración se describen al final de este prospecto.

#### **Si usa más ADVATE del que debiera**

Siga exactamente las instrucciones de administración de ADVATE indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Si se inyecta una dosis mayor de ADVATE de la recomendada, consulte con su médico lo antes posible.

#### **Si olvidó usar ADVATE**

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Adminístrese la siguiente inyección como está establecido y continúe como le había indicado su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con ADVATE**

No deje de usar ADVATE sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen **reacciones alérgicas** (anafilácticas) **repentinas y graves**, se **debe parar inmediatamente** la inyección. Contacte con su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas iniciales de las reacciones alérgicas:

- erupción, sarpullido, ronchas y picor generalizado,
- hinchazón de los labios y la lengua,
- dificultad para respirar, jadeos, opresión en el pecho,
- sensación de malestar general,
- mareos y pérdida de consciencia.

Los síntomas graves, como dificultad para respirar y (casi) síncope, requieren un tratamiento temprano de emergencia.

En los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII pueden producirse anticuerpos inhibidores (ver sección 2) muy frecuentemente (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), el riesgo es poco frecuente (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, los medicamentos que toman usted o su hijo pueden dejar de funcionar correctamente y usted o su hijo pueden sufrir una hemorragia persistente. En ese caso, contacte con su médico inmediatamente.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

Inhibidores del factor VIII (en los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII).

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

Dolor de cabeza y fiebre

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

Inhibidores del factor VIII (en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII [más de 150 días de tratamiento]), mareos, gripe, desfallecimiento, pulsaciones anormales, manchas rojas asociadas a picor, molestias en el pecho, cardenal en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, picor, aumento de la sudoración, sabor extraño en la boca, sofocos, migrañas, pérdidas de memoria, escalofríos, diarrea, náusea, vómitos, dificultad para respirar, dolor de garganta, infección de los vasos linfáticos, palidez, inflamación ocular, sarpullidos, sudoración excesiva, inflamación de pies y piernas, disminución del número de glóbulos rojos, aumento de un tipo de leucocitos (monocitos) y dolor en la parte superior del abdomen o parte inferior del pecho.

*Relacionados con la cirugía*

infección relacionada con el catéter, disminución del número de glóbulos rojos, hinchazón de las extremidades y las articulaciones, sangrado prolongado después de la retirada del drenaje, disminución de los niveles de factor VIII y hematoma postoperatorio

*Relacionados con los dispositivos de acceso venoso central (CVAD)*

Infección relacionada con catéter, infección sistémica y coágulo de sangre local en el lado del catéter.

**Efectos adversos con frecuencia desconocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Reacciones que pueden ser mortales (anafilaxis) y otras reacciones alérgicas (hipersensibilidad), trastornos generales (cansancio, falta de energía).

### **Efectos adversos adicionales en niños**

Además del desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos sin tratamiento previo y las complicaciones asociadas al catéter, en los ensayos clínicos no se observaron diferencias específicas de la edad en los efectos adversos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de ADVATE**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Hasta la fecha de caducidad, el blister con el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 6 meses. En este caso, este medicamento caduca al final de este periodo de 6 meses o en la fecha de caducidad impresa en el blister, lo que ocurra antes. Por favor, anote en el envase del medicamento la fecha de finalización del periodo de conservación a temperatura ambiente de 6 meses. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo después de conservarse a temperatura ambiente.

Conservar el blister con el medicamento en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Este medicamento es para un solo uso. Elimine la solución no utilizada de forma apropiada.

Utilizar el medicamento inmediatamente tras la disolución completa del polvo.

No refrigerar el medicamento después de la preparación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de ADVATE**

- El principio activo es octocog alfa (factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante). Cada vial de polvo contiene nominalmente 250, 500, 1000 o 1500 UI de octocog alfa.
- Los demás componentes son manitol, cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio, trometamol, polisorbato 80 y glutatión (reducido)

*Vial de disolvente:* 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

ADVATE es un polvo desmenuzable de color blanco a blanquecino.

Después de su reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas.

**Titular de la autorización de comercialización**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Tel: +800 66838470  
E-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Responsables de la fabricación**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
[safety@drugsalesltd.com](mailto:safety@drugsalesltd.com)

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**France**

Takeda France SAS  
Tel: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22866000  
admin@protoncy.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

**Instrucciones para la preparación y administración**

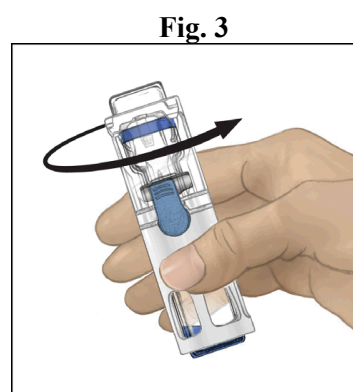
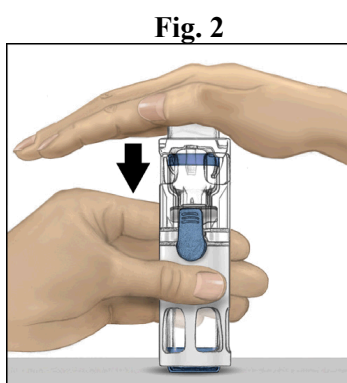
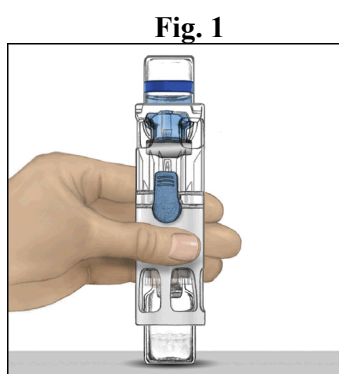
ADVATE no se debe mezclar con otros medicamentos o disolventes.

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADVATE.

**Instrucciones para la reconstitución**

- No usar después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y en el envase.
- No lo utilice si la tapa del blister no está perfectamente sellada.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.

1. Si el medicamento se encuentra en la nevera, coger de la nevera el blister sellado (contiene viales de polvo y disolvente precargados con el sistema para su reconstitución) y dejarlo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el envoltorio de ADVATE quitando la tapa. Extraer el sistema BAXJECT III del blister.
4. Colocar ADVATE en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Fig. 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta ADVATE con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de ADVATE (Fig. 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que el polvo ADVATE esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.



### Instrucciones para la inyección

Se requiere una técnica aséptica durante la administración.

Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.

#### Nota importante:

- No intente administrar la inyección a menos que haya recibido una formación especial de su médico o enfermera.
  - Inspeccione la solución preparada para detectar partículas o decoloración antes de la administración (la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas extrañas). No utilice ADVATE si la solución no está totalmente transparente o no está disuelta completamente.
1. Quitar el protector azul del sistema BAXJECT III. **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al sistema BAXJECT III.
  2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
  3. Desconectar la jeringa.
  4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar intravenosamente. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si observa un aumento significativo del pulso, debe reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección, normalmente esto permite que los síntomas desaparezcan en seguida (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
  5. Elimine la solución no utilizada de forma apropiada.

---

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

### Tratamiento bajo demanda

En el caso de los episodios hemorrágicos posteriores, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. Se puede utilizar la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía.

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 – 60	Repetir la inyección cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
<b>Cirugía</b>		
<i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30 – 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).