



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

OCTOCOG ALFA

ADVATE 250 UI, 500 UI, 1000 UI Y 1500 UI. POLVO LIOFILIZADO Y SOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE P.B.1.279/P.B.1.280/P.B.1.281/P.B.1.282.

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos. Factor VIII de la coagulación.

Código ATC: B02BD02.

3.1. Farmacodinamia

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 la 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 2.332 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.

Desarrollo del inhibidor

Se evaluó la inmunogenicidad de ADVATE en pacientes con tratamientos previos. Durante los ensayos clínicos con ADVATE en 233 pacientes pediátricos y adultos [pacientes pediátricos (0 a 16 años de edad) y pacientes adultos (más de 16 años de edad)] diagnosticados con hemofilia A grave (factor VIII < 1%), con exposición previa a concentrados de factor VIII durante un periodo igual o superior a 150 días para adultos y niños mayores e igual o superior a 50 días para niños menores de 6 años, un paciente desarrolló un título bajo de inhibidor (2,4 BU en el ensayo Bethesda modificado) tras 26 días de exposición a octocog alfa. Las pruebas de seguimiento de inhibidores en este paciente tras abandonar el ensayo fueron negativas. En todos los estudios, la exposición media a octocog alfa fue de 97,0 días de exposición por sujeto

(intervalo 1 a 709) para pacientes previamente tratados. La incidencia global de cualquier desarrollo de inhibidor del factor VIII (alto o bajo) fue de 0,4% (1 de 233).

En el ensayo no controlado 060103, 16 de los 45 (35,6%) pacientes sin tratamiento previo con hemofilia A grave (FVIII < 1%) con al menos 25 días de exposición a FVIII desarrollaron inhibidores del FVIII: 7 (15,6%) sujetos desarrollaron inhibidores de título alto y 9 (20%) de los sujetos desarrollaron inhibidores de título bajo, 1 de los cuales también se clasificó como inhibidor temporal.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del inhibidor en este ensayo incluyeron etnicidad no caucásica, antecedentes familiares de inhibidores y tratamiento intensivo a dosis altas en los primeros 20 días de exposición. En los 20 sujetos que no tenían ninguno de estos factores de riesgo no se produjo el desarrollo del inhibidor.

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 ± 6 horas, $n = 23$) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada 48 ± 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.

3.2. Farmacocinética

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.

Los resultados se indican a continuación:

Área bajo la curva total (UI*h/dL): Lactantes: $1.362,1 \pm 311,8$; niños: $1.180,0 \pm 432,7$; niños de mayor edad: $1.506,6 \pm 530,0$; adolescentes: $1.317,1 \pm 438,6$; adultos: $1.538,5 \pm 519,1$.

Recuperación incremental ajustada a $C_{m\acute{a}x}$ (UI/dL por UI/kg)^a: Lactantes: $2,2 \pm 0,6$; niños: $1,8 \pm 0,4$; niños de mayor edad: $2,0 \pm 0,5$; adolescentes: $2,1 \pm 0,6$; adultos: $2,2 \pm 0,6$.

Semivida (h): Lactantes: $9,0 \pm 1,5$; niños: $9,6 \pm 1,7$; niños de mayor edad: $11,8 \pm 3,8$; adolescentes: $12,1 \pm 3,2$; adultos: $12,9 \pm 4,3$.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl): Lactantes: $110,5 \pm 30,2$; niños: $90,8 \pm 19,1$; niños de mayor edad: $100,5 \pm 25,6$; adolescentes: $107,6 \pm 27,6$; adultos: $111,3 \pm 27,1$.

Tiempo de residencia medio (h): Lactantes: $11,0 \pm 2,8$; niños: $12,0 \pm 2,7$; niños de mayor edad: $15,1 \pm 4,7$; adolescentes: $15,0 \pm 5,0$; adultos: $16,2 \pm 6,1$.

Volumen de distribución en estado estacionario (dL/kg): Lactantes: $0,4 \pm 0,1$; niños: $0,5 \pm 0,1$; niños de mayor edad: $0,5 \pm 0,2$; adolescentes: $0,6 \pm 0,2$; adultos: $0,5 \pm 0,2$.

Aclaramiento (mL/kg*h): Lactantes: $3,9 \pm 0,9$; niños: $4,8 \pm 1,5$; niños de mayor edad: $3,8 \pm 1,5$; adolescentes: $4,1 \pm 1,0$; adultos: $3,6 \pm 1,2$.

^a Calculada como $(C_{\text{máx}} - \text{valor basal del factor VIII})$ dividida por la dosis en UI/kg, donde $C_{\text{máx}}$ es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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 (octocog alfa) en pacientes sin tratamiento previo.

3.3. Información preclínica 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.

4. INDICACIONES

Prevención y control de hemorragias de pacientes con déficit moderado o severo del factor VIII, debido a hemofilia tipo A o deficiencia adquirida del factor VIII.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

10 a 30 UI/Kg/día.

5.2. Dosis máxima

50 UI/Kg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No requiere ajuste.

Insuficiencia hepática

No requiere ajuste.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No requiere ajuste.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) no difiere de la de los pacientes adultos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Octocog alfa se debe administrar por vía intravenosa. 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.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Gripe, laringitis, linfangitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Inhibición del factor VIII

Poco frecuentes: Linfangitis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Poco frecuentes: Mareos, problemas de memoria, síncope, temblores, migraña, disgeusia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Inflamación ocular.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hematoma, sofocos, palidez.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Diarrea, dolor en el abdomen superior, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, sarpullido, hiperhidrosis, urticaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fiebre.

Poco frecuentes: Edema periférico, dolor torácico, malestar torácico, escalofríos, sensación anormal, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo.

Frecuencia no conocida: Fatiga, reacción en la zona de inyección, malestar general.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Recuento elevado de monocitos, nivel reducido de factor de coagulación VIIIb, descenso del hematocrito, test de laboratorio anormal.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: Complicaciones tras el procedimiento, hemorragia tras el procedimiento, reacción en el lugar del procedimiento.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhr.gov.ve/?page_id=4493”.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Concentrados de complejos de protrombina, antifibrinolíticos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Octocog alfa no contiene factor de Von Willebrand en cantidades farmacológicamente eficaces y, por tanto, no está indicado en la enfermedad de Von Willebrand.

Con octocog alfa 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.

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 empleando el ensayo modificado. En pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores ambientales y genéticos. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición.

Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto.

En general, en todos los pacientes tratados con un factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas.

Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperado, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de sustitución 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 cuidado de pacientes con hemofilia e 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.

Pacientes con trombosis o riesgo de fenómenos tromboembólicos, enfermedad arterial coronaria o infarto al miocardio.

Se debe monitorear el tiempo de coagulación y actividad coagulante del factor VIII antes, durante y después de la administración del producto.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

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

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas de ratón o hámster.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2019