ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 3 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ADVATE 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 5 ml de disolvente, ADVATE contiene aproximadamente 50 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

ADVATE 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 5 ml de disolvente, ADVATE contiene aproximadamente 100 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

ADVATE 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1 000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 5 ml de disolvente, ADVATE contiene aproximadamente 200 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

ADVATE 1 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1 500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 5 ml de disolvente, ADVATE contiene aproximadamente 300 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

ADVATE 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 2 000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 5 ml de disolvente, ADVATE contiene aproximadamente 400 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

ADVATE 3 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 3 000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 5 ml de disolvente, 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 2 332 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) y 0,5 mg de polisorbato 80 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.

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

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.

Control del tratamiento

Durante el tratamiento se recomienda controlar adecuamente el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se deben repetir las perfusiones. La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, mostrando semividas y recuperaciones diferentes. Puede ser necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

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 administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de concentrado de la OMS actual para medicamentos con factor VIII. La actividad de factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (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:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento de factor VIII deseado (%) x 0,5

La cantidad que debe administrarse y la frecuencia de administración deben orientarse siempre a la eficacia clínica en cada caso concreto. En determinadas circunstancias (ej., presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

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 (Tabla 1) como guía de dosificación:

Tabla 1. Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	**Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)**	**Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)**
Hemorragia		
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 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 - 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.
Cirugía		
Menor 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.
Mayor	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).

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. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos más cortos de administración o dosis mayores.

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

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.

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.

Reacción alérgica conocida a 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 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco frecuente.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo 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.

Acontecimientos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicación relacionada con catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso (CVAD) debe considerarse el riesgo de complicaciones relacionadas con CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia 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 notificado interacciones de medicamentos de factor VIII humano de coagulación (ADNr) con otros medicamentos.

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 o insignificante.

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) (ver sección 5.1). 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 tabla 2 indica la frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y procedente de informes espontáneos, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS y Nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raros (≥ 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.

Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos

Clasificación por órganos y sistemas del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia[a]
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)[b] Muy frecuentes (PUP)[b]
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica*	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad[c]*	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria Síncope	Poco frecuentes Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes

Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos

Clasificación por órganos y sistemas del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia[a]
	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
	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 Malestar torácico	Poco frecuentes Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes 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[d]	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) en ensayos clínicos, excepto las reacciones adversas identificadas en la vigilancia poscomercialización con *.

b) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

c) RAM explicadas en la sección siguiente.

d) 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.

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, parestesia, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos. 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 Apéndice 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.

Mecanismo de acción

ADVATE contiene factor VIII de cogulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína factor VIII del plasma humano. Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2 332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD.

El complejo factor VIII/factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina, que a su vez convierte el

fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar un coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo producida por la disminución de los niveles de factor VIII:C y que tiene como consecuencia hemorragias profusas en las articulaciones, músculos y órganos internos, ya sean espontáneas o como consecuencia de traumatismos accidentales o quirúrgicos. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, lo que permite una corrección temporal de la deficiencia de factor y la corrección de las tendencias hemorrágicas.

Cabe destacar que la tasa anual de sangrado (ABR) no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes estudios clínicos.

Eficacia clínica y seguridad

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 retrospective 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 ± 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 ≥ 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.

Población pediátrica

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 ≤ 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 farmacocinéticos (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.

Tabla 3. Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII < 1%)

Parámetro (media ± 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)	1 362,1 ± 311,8	1 180,0 ± 432,7	1 506,6 ± 530,0	1 317,1 ± 438,6	1 538,5 ± 519,1
Recuperación incremental ajustada a Cmáx (UI/dl por UI/kg)[a]	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Semivida (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
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

[a] Calculada como (Cmáx - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde Cmáx es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

Población pediátrica

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 ($t_{½}$) 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 (E421)
Cloruro de sodio
Histidina
Trealosa

Cloruro de calcio (E509)
Trometamol
Polisorbato 80 (E433)
Glutatión (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

Vial sin abrir

2 años.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante 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 envase exterior del medicamento. Al final de este periodo, el medicamento se usará o se deshechará. El medicamento no podrá refrigerarse de nuevo.

Después de la reconstitución

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.

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 blíster 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 blíster 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.
Antes de su administración, el medicamento reconstituido se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas y descoloración. La solución debe ser transparente, incolora y no presentar partículas extrañas. No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

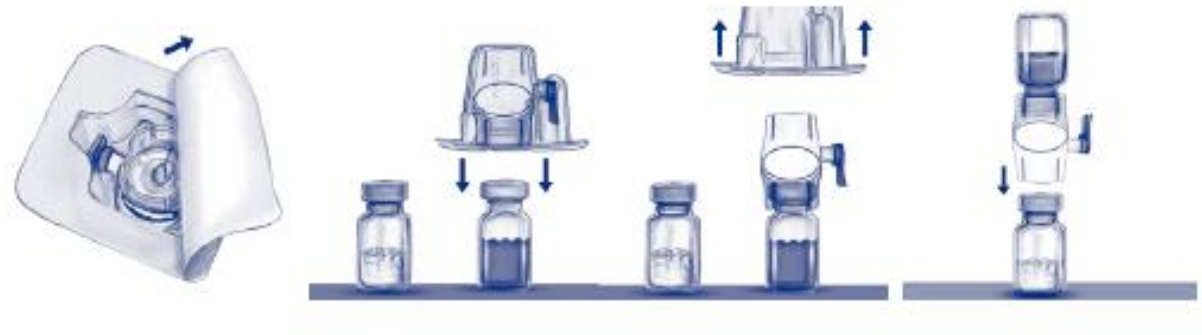
- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con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

<u>Reconstitución con el equipo BAXJECT II</u>

- 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**

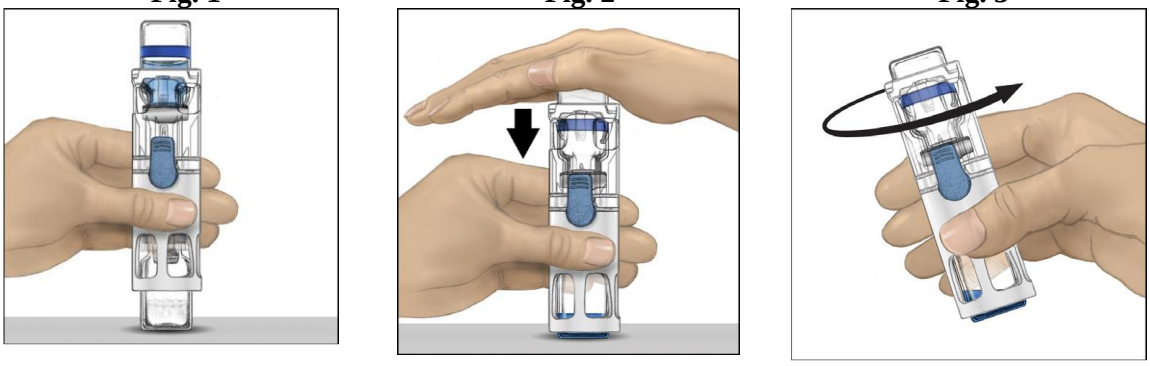


Reconstitución con el sistema BAXJECT III

- 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 (Fig. 3). 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. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/271/001
EU/1/03/271/002
EU/1/03/271/003
EU/1/03/271/004
EU/1/03/271/005
EU/1/03/271/006
EU/1/03/271/011
EU/1/03/271/012
EU/1/03/271/013
EU/1/03/271/014
EU/1/03/271/015
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 https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
ADVATE 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
ADVATE 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
ADVATE 1 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ADVATE 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 2 ml de disolvente, ADVATE contiene aproximadamente 125 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

ADVATE 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 2 ml de disolvente, ADVATE contiene aproximadamente 250 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

ADVATE 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1 000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 2 ml de disolvente, ADVATE contiene aproximadamente 500 UI por ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa.

ADVATE 1 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1 500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), octocog alfa. Después de la reconstitución con 2 ml de disolvente, 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 2 332 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) y 0,5 mg de polisorbato 80 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.

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

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.

Control del tratamiento

Durante el tratamiento se recomienda controlar adecuadamente el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se deben repetir las perfusiones. La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, mostrando semividas y recuperaciones diferentes. Puede ser necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

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 administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de concentrado de la OMS actual para medicamentos con factor VIII. La actividad de factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (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:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento de factor VIII deseado (%) x 0,5

La cantidad que debe administrarse y la frecuencia de administración deben orientarse siempre a la eficacia clínica en cada caso concreto. En determinadas circunstancias (ej., presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

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 (Tabla 1) como guía de dosificación:

Tabla 1. Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	**Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)**	**Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)**
Hemorragia		
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 a24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 - 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.
Cirugía		
Menor 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.
Mayor	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a24 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).

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.
En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos más cortos de administración o dosis mayores.

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

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.

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.

Reacción alérgica conocida a 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 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco frecuente.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo 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.

Acontecimientos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicación relacionada con catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso (CVAD) debe considerarse el riesgo de complicaciones relacionadas con CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia 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 notificado interacciones de medicamentos de factor VIII humano de coagulación (ADNr) con otros medicamentos.

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 o insignificante.

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) (ver sección 5.1). 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 tabla 2 indica la frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y procedente de informes espontáneos, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS y Nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raros (≥ 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.

Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia[a]
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)[b] Muy frecuentes (PUP)[b]
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica[*]	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad[c*]	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria Síncope	Poco frecuentes Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes

Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia[a]
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
	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 Malestar torácico	Poco frecuentes Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes 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[d]	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) en ensayos clínicos, excepto las reacciones adversas identificadas en la vigilancia poscomercialización con *.

b) La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

c) RAM explicadas en la sección siguiente.

d) 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.

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

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos. 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 Apéndice 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.

Mecanismo de acción

ADVATE contiene factor VIII de cogulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína factor VIII del plasma humano. Octocog alfa es una glicoproteína que consta de 2 332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD.

El complejo factor VIII /factor von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina, que a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina, con la que se puede formar un coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo producida por la disminución de los niveles de

factor VIII:C y que tiene como consecuencia hemorragias profusas en las articulaciones, músculos y órganos internos, ya sean espontáneas o como consecuencia de traumatismos accidentales o quirúrgicos. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, lo que permite una corrección temporal de la deficiencia de factor y de las tendencias hemorrágicas.

Cabe destacar que la tasa anual de hemorragia (ABR) no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes estudios clínicos.

Eficacia clínica y seguridad

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 retrospective 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 ± 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 ≥ 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.

Población pediátrica

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 ≤ 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 farmacocinéticos (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.

Tabla 3. Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII < 1%)

Parámetro (media ± 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)	1 362,1 ± 311,8	1 180,0 ± 432,7	1 506,6 ± 530,0	1 317,1 ± 438,6	1 538,5 ± 519,1

Tabla 3. Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII < 1%)

Parámetro (media ± desviación estándar)	Lactantes (n = 5)	Niños (n = 30)	Niños de mayor edad (n = 18)	Adolescentes (n = 33)	Adultos (n = 109)
Recuperación incremental ajustada a Cmáx (UI/dl por UI/kg)[a]	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Semivida (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
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

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

Población pediátrica

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 ($t_{½}$) 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 (E421)
Cloruro de sodio
Histidina
Trealosa
Cloruro de calcio (E509)
Trometamol
Polisorbato 80 (E433)
Glutatión (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

Vial sin abrir

2 años.

Durante el periodo de validez, el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante 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 envase exterior del medicamento. Al final de este periodo, el medicamento se usará o se desechará. El medicamento no podrá refrigerarse de nuevo.

Después de la reconstitución

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.

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.
Antes de su administración, el medicamento reconstituido se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no presenta partículas y descoloración. 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.

<u>Reconstitución con el equipo BAXJECT II</u>

- 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.

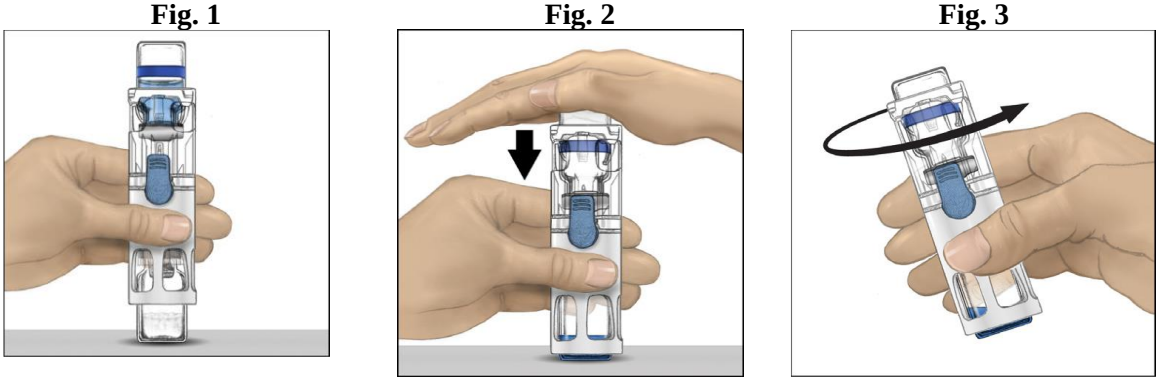
Fig. a **Fig. b** **Fig. c**

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 (Fig. 3). 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. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/271/007
EU/1/03/271/008
EU/1/03/271/009
EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/017
EU/1/03/271/018
EU/1/03/271/019
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 https://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 del fabricante responsable 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/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 250 UI octocog alfa, aproximadamente 50 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar 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 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

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.

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.

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 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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 250 UI/5 ml 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

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

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 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/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 250 UI octocog alfa, aproximadamente 50 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
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 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

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.

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.

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 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 A INCLUIREN BLÍSTERS O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 250 UI/5 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES 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

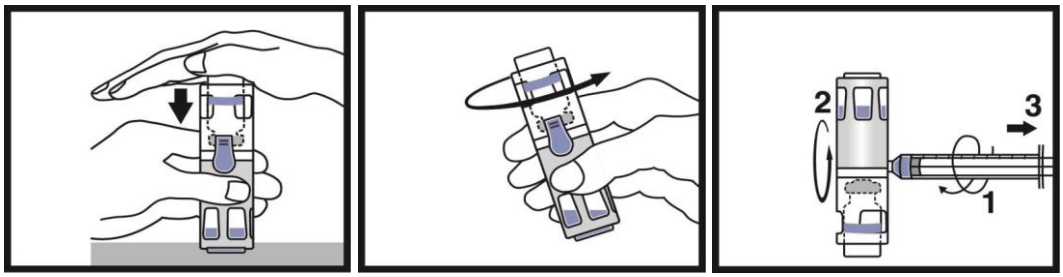
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 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 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

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 500 UI octocog alfa, aproximadamente 100 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
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 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

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.

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.

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 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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 500 UI/5 ml 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

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

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 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/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 500 UI octocog alfa, aproximadamente 100 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
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 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

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.

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.

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 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 500 UI/5 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES 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

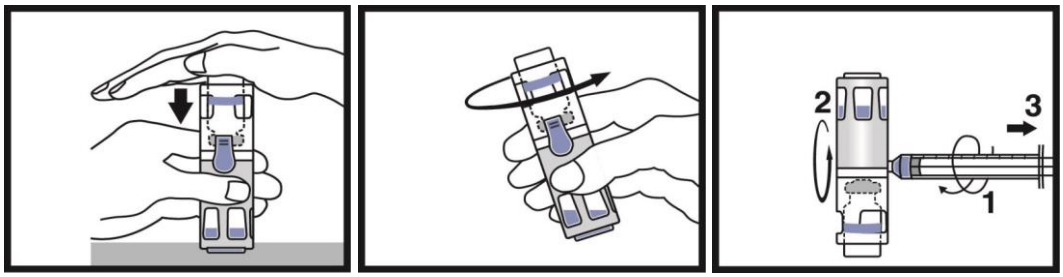
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 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 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

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 1 000 UI octocog alfa, aproximadamente 200 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1 000 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 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

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.

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.

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 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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 1 000 UI/5 ml 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

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 000 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 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 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 1 000 UI octocog alfa, aproximadamente 200 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), clorurode sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1 000 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 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

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.

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.

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 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 000 UI/5 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 000

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG

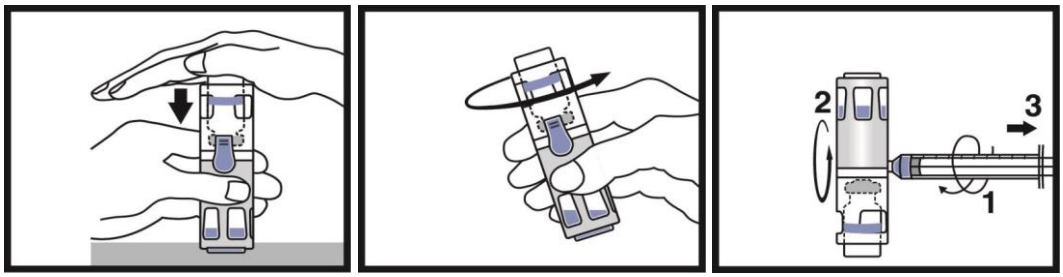
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 1 000

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 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

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 1 500 UI octocog alfa, aproximadamente 300 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1 500 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 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

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.

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.

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 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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 1 500 UI/5 ml 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

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 500 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 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 1 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 1 500 UI octocog alfa, aproximadamente 300 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1 500 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 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

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.

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.

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 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 500 UI/5 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 500

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG

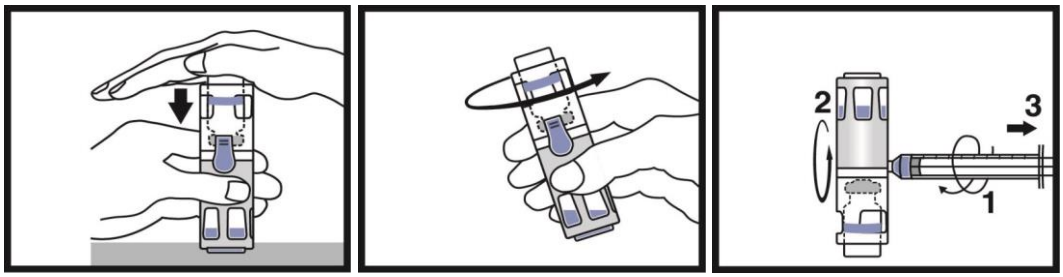
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 1 500

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 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

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 2 000 UI octocog alfa, aproximadamente 400 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), clorurode sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 2 000 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 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

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.

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.

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 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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 2 000 UI/5 ml 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

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

2 000 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 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 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 2 000 UI octocog alfa, aproximadamente 400 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 2 000 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 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

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.

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.

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 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 2 000 UI/5 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 2 000

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG

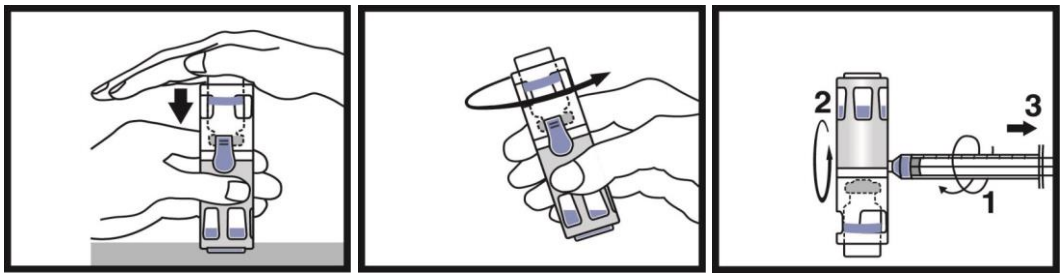
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 2 000

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 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

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 3 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 3 000 UI octocog alfa, aproximadamente 600 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 3 000 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 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

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.

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.

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 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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 3 000 UI/5 ml 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

3 000 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 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 3 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO(S)

1 vial: 3 000 UI octocog alfa, aproximadamente 600 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 3 000 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 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

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.

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.

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 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 3 000 UI/5 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 3 000

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG

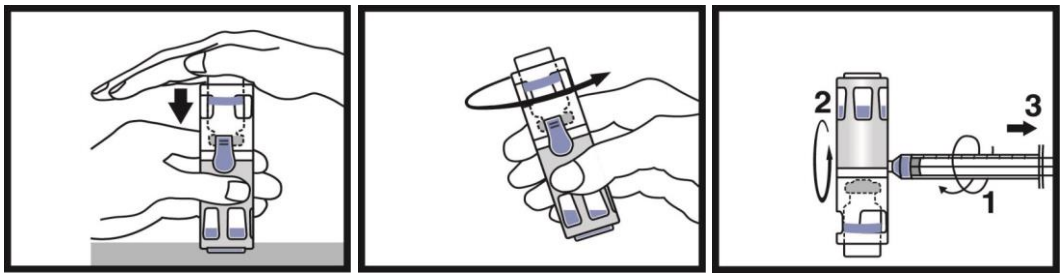
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 3 000

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 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

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 250 UI octocog alfa, aproximadamente 125 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
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 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

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.

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.

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 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/2 ml 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

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

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 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/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 250 UI octocog alfa, aproximadamente 125 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
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 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

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.

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.

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 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 250 UI/2 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES 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

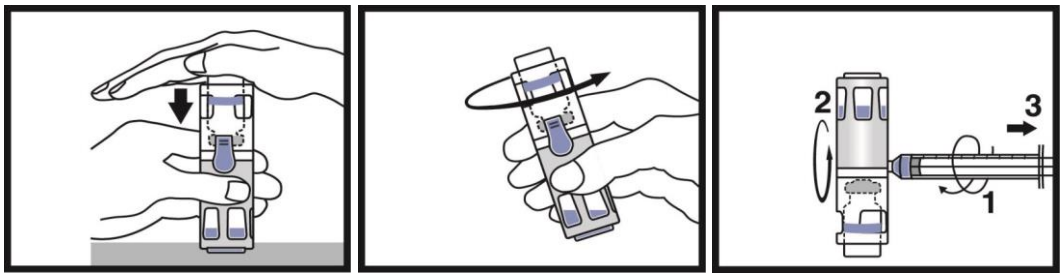
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 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 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

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 500 UI octocog alfa, aproximadamente 250 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
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 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

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.

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.

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 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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 500 UI/2 ml 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 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/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 500 UI octocog alfa, aproximadamente 250 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), clorurode sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
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 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

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.

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.

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 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 500 UI/2 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES 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

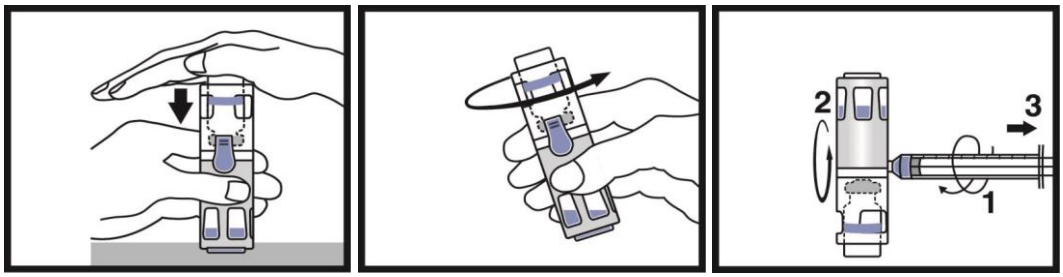
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 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 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

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 1 000 UI octocog alfa, aproximadamente 500 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1 000 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 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

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.

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.

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 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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 1 000 UI/2 ml 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

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 000 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 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 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 1 000 UI octocog alfa, aproximadamente 500 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1 000 UI octocog alfa y1 vial con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectablesprecargado en el sistema BAXJECT III.

5. FORMA Y VÍA 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

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.

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.

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 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 000 UI/2 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 000

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG

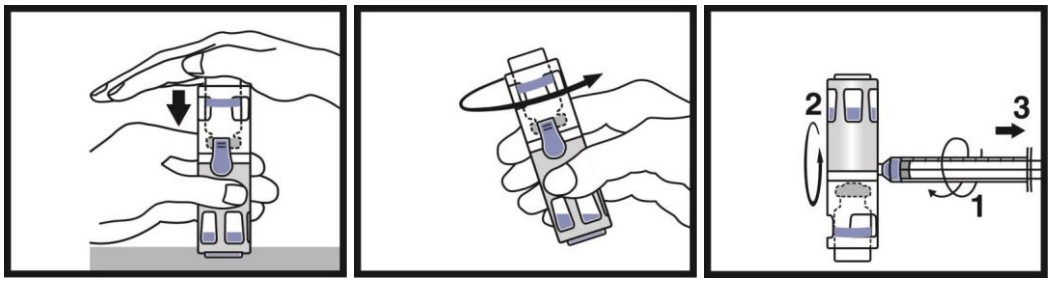
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 1 000

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 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

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (EQUIPO BAXJECT II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante).

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 1 500 UI octocog alfa, aproximadamente 750 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1 500 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 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

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.

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.

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 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 1 500 UI/2 ml 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

1 500 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 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

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable.
octocog alfa (factor VIII humano de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial: 1 500 UI octocog alfa, aproximadamente 750 UI/ml después de la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433), glutatión (reducido). Disolvente: agua esterilizada para preparaciones inyectables.
Para mayor información ver el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial con 1 500 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 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

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.

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.

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 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 500 UI/2 ml 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 A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADVATE 1 500

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG

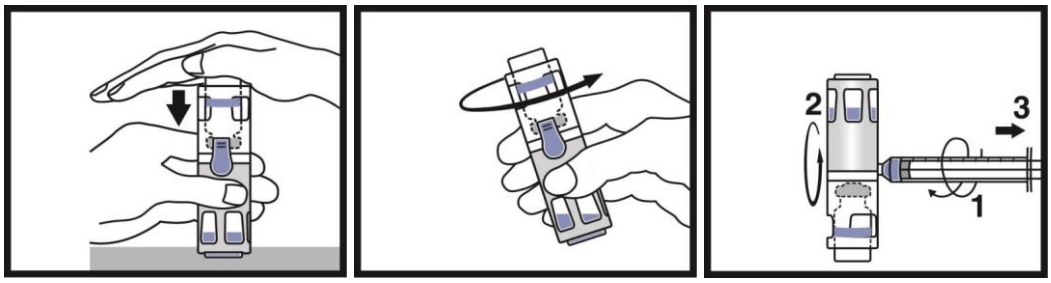
3. FECHA DE CADUCIDAD

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 DE ADMINISTRACIÓN

ADVATE 1 500

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 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

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

ADVATE 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 3 000 UI/5 ml 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 sintomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su medico, 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 nformación 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.

Si tiene un catéter (dispositivo de acceso venoso central) donde se puede administrar este medicamento en la circulación sanguínea, puede estar en riesgo de desarrollar infecciones relacionados con el catéter o coágulos de sangre.

Si padece una enfermedad cardiaca, informe a su médico, ya que existe mayor riesgo de complicaciones de coagulación de la sangre.

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 medico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

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.

ADVATE contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 en cada vial, equivalente a 0,1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen cualquier alergia conocida.

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.

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento de factor VIII deseado (% del normal) x 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

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 frencuente (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, cardenal, temblor, nivel de factor de coagulación VIII disminuido, complicaciones o cardenales después de un

procedimiento médico, sensación anormal, infección de los vasos linfáticos, palidez, inflamación ocular, sarpullidos, 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 Apéndice 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 la etiqueta y en el cartonaje después de “CAD”. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C - 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, 1 000, 1 500, 2 000 o 3 000 UI de octocog alfa.
- Los demás componentes son manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433) y glutatión (reducido). Ver sección 2 "ADVATE contiene sodio" y "ADVATE contiene polisorbato 80".
- El vial de disolvente contiene 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
Austria

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
Tél/Tel: +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

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +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

medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma OÜ
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
Tél: + 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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

Κύπρος
Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
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: https://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

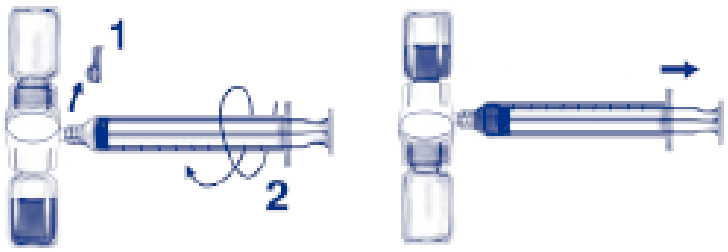
Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.

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 e inyecte por via intravenosa la solución reconstituida 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. (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.

Tabla 1. Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	**Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)**	**Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)**
Hemorragia		
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 - 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.
Cirugía		
Menor 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.
Mayor	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).

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.

En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos más cortos de administración o dosis mayores.

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.

Prospecto: Información para el usuario

ADVATE 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 3 000 UI/5 ml 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 sintomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su medico, 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 nformación 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 escasode 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.

Si tiene un catéter (dispositivo de acceso venoso central) donde se puede administrar este medicamento en la circulación sanguínea, puede estar en riesgo de desarrollar infecciones relacionados con el catéter o coágulos de sangre.

Si padece una enfermedad cardiaca, informe a su médico, ya que existe mayor riesgo de complicaciones de coagulación de la sangre.

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 medico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

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.

ADVATE contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 en cada vial, equivalente a 0,1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen cualquier alergia conocida.

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.

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento de factor VIII deseado (% del normal) x 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

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 frencuente (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, cardenal, temblor, nivel de factor de coagulación VIII disminuido, complicaciones o cardenales después de un

procedimiento médico, sensación anormal, infección de los vasos linfáticos, palidez, inflamación ocular, sarpullidos, 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 Apéndice 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 la etiqueta y en el cartonaje después de “CAD”. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C - 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, 1 000, 1 500, 2 000 o 3 000 UI de octocog alfa.
- Los demás componentes son manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433) y glutatión (reducido). Ver sección 2 "ADVATE contiene sodio" y "ADVATE contiene polisorbato 80".
- El vial de disolvente contiene 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
Austria

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
Tél/Tel: +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

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +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

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma OÜ
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
Tél: + 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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.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

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

Κύπρος
Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
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: https://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 (Fig. 3). 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

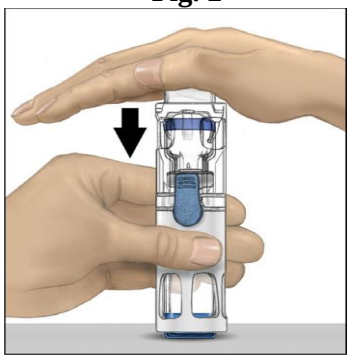
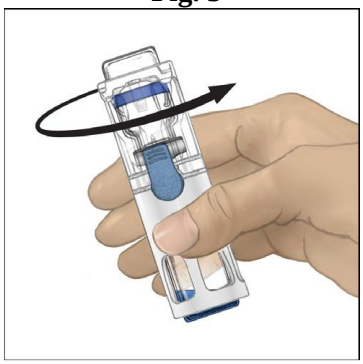


Fig. 3



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 e inyecte por via intravenosa la solución reconstituida. 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 (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.

Tabla 1. Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	**Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)**	**Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)**
Hemorragia		
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 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 - 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.
Cirugía		
Menor 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.
Mayor	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 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).

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.
En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos más cortos de administración o dosis mayores.

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.

Prospecto: Información para el usuario

ADVATE 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 500 UI/2 ml 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 sintomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su medico, 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 nformación 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 escasode 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.

Si tiene un catéter (dispositivo de acceso venoso central) donde se puede administrar este medicamento en la circulación sanguínea, puede estar en riesgo de desarrollar infecciones relacionados con el catéter o coágulos de sangre.

Si padece una enfermedad cardiaca, informe a su médico, ya que existe mayor riesgo de complicaciones de coagulación de la sangre.

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 medico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

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.

ADVATE contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 en cada vial, equivalente a 0,25 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen cualquier alergia conocida.

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.

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento de factor VIII deseado (% del normal) x 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

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 frencuente (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, cardenal, temblor, nivel de factor de coagulación VIII disminuido, complicaciones o cardenales después de un procedimiento médico, sensación anormal, infección de los vasos linfáticos, palidez, inflamación ocular, sarpullidos, 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 Apéndice 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 la etiqueta y en el cartonaje después de “CAD”. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C - 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, 1 000 o 1 500 UI de octocog alfa.
- Los demás componentes son manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433) y glutatión (reducido). Ver sección 2 “ADVATE contiene sodio” y “ADVATE contiene polisorbato 80”.
- El vial de disolvente contiene 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
Austria

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
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Luxembourg/Luxemburg

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 OÜ
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
Tél: + 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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +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

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

Κύπρος
Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
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: https://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.

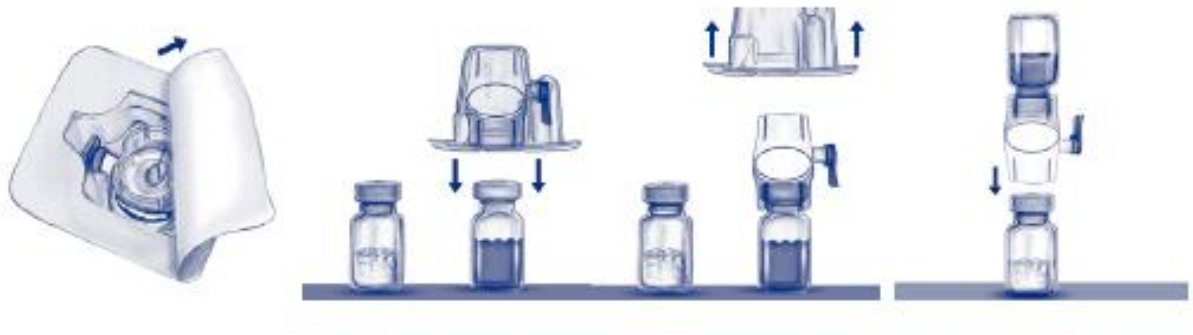
Instrucciones para la reconstitución

- 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

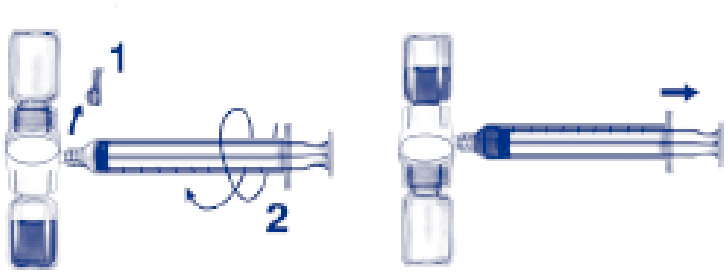
Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.

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 e inyecte por via intravenosa la solución reconstituida. 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. (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.

Tabla 1. Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	**Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)**	**Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)**
Hemorragia		
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 - 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.

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)
Cirugía *Menor* 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.
Mayor	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).

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.
En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos más cortos de administración o dosis mayores.

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.

Prospecto: Información para el usuario

ADVATE 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADVATE 1 500 UI/2 ml 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 sintomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su medico, 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 nformación 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 escasode 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.

Si tiene un catéter (dispositivo de acceso venoso central) donde se puede administrar este medicamento en la circulación sanguínea, puede estar en riesgo de desarrollar infecciones relacionados con el catéter o coágulos de sangre.

Si padece una enfermedad cardiaca, informe a su médico, ya que existe mayor riesgo de complicaciones de coagulación de la sangre.

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 medico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

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.

ADVATE contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 en cada vial, equivalente a 0,25 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen cualquier alergia conocida.

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.

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento de factor VIII deseado (% del normal) x 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

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 frencuente (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, cardenal, temblor, nivel de factor de coagulación VIII disminuido, complicaciones o cardenales después de un procedimiento médico, sensación anormal, infección de los vasos linfáticos, palidez, inflamación ocular, sarpullidos, 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 Apéndice 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 la etiqueta y en el cartonaje después de “CAD”. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C - 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, 1 000 o 1 500 UI de octocog alfa.
- Los demás componentes son manitol (E421), cloruro de sodio, histidina, trealosa, cloruro de calcio (E509), trometamol, polisorbato 80 (E433) y glutatión (reducido). Ver sección 2 “ADVATE contiene sodio” y “ADVATE contiene polisorbato 80”.
- El vial de disolvente contiene 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
Austria

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
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
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 OÜ
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
Tél: + 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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
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

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

Κύπρος
Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
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: https://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 (Fig. 3). 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

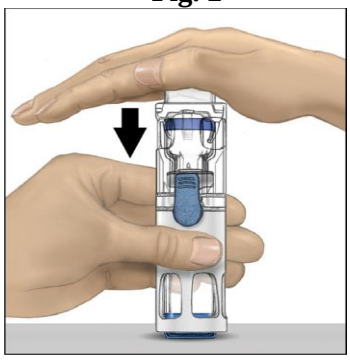
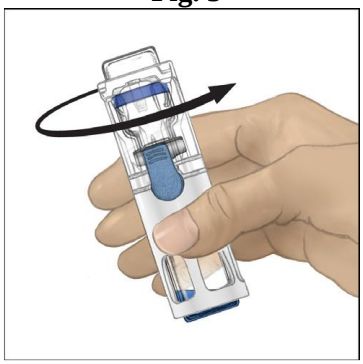


Fig. 3



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 e inyecte por via intravenosa la solución reconstituida. 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. (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.

Tabla 1. Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	**Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)**	**Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)**
Hemorragia		
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 a24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 - 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.
Cirugía *Menor* 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.
Mayor	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a24 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).

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.
En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos más cortos de administración o dosis mayores.

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.