

ADYNOVATE®

alfaruriotocogue pegol

APRESENTAÇÃO

ADYNOVATE apresenta-se na forma de pó liofilizado em frascos de uso único contendo 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI. As apresentações de 250, 500, 750, 1000 e 1500 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 2 mL e as apresentações de 2000 e 3000 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 5 mL. ADYNOVATE contém um sistema de reconstituição BAXJECT III.

Contém um kit para uso exclusivo na administração de ADYNOVATE: 1 escalpe para infusão, 1 seringa descartável, 2 lenços com álcool e 2 curativos adesivos.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Apresentação	Princípio ativo (alfaruriotocogue pegol)	Diluente (água para injetáveis)
ADYNOVATE 250	250 UI	2 mL
ADYNOVATE 500	500 UI	2 mL
ADYNOVATE 750	750 UI	2 mL
ADYNOVATE 1000	1000 UI	2 mL
ADYNOVATE 1500	1500 UI	2 mL
ADYNOVATE 2000	2000 UI	5 mL
ADYNOVATE 3000	3000 UI	5 mL

Excipientes: manitol, trealose di-hidratada, cloreto de sódio, histidina, trometamol, cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 80, glutationa.

1. INDICAÇÕES

ADYNOVATE é um fator anti-hemofílico humano indicado para crianças e adultos com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII) para:

- Tratamento e controle por demanda de episódios de hemorragia
- Tratamento perioperatório
- Profilaxia de rotina para reduzir a frequência de episódios de hemorragia

Limitação de uso: ADYNOVATE não é indicado para o tratamento de doença de von Willebrand.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA*Estudo Clínico Original de Segurança e Eficácia*

A segurança, eficácia e farmacocinética de ADYNOVATE foram avaliadas em um estudo clínico multicêntrico, aberto, prospectivo, não randomizado, de dois grupos que comparou a eficácia de um regime de tratamento profilático de duas vezes por semana com um tratamento por demanda e determinou a eficácia hemostática no tratamento de episódios de hemorragia. Um total de 137 PTPs (pacientes previamente tratados) do sexo masculino (12 a 65 anos de idade) com hemofilia A grave recebeu pelo menos uma infusão com ADYNOVATE. Vinte e cinco dos 137 indivíduos eram adolescentes (entre 12 a menos que 18 anos de idade).

Os indivíduos receberam tratamento profilático (n = 120) com ADYNOVATE em uma dose de 40-50 UI por kg duas vezes por semana ou tratamento por demanda (n = 17) com ADYNOVATE em uma dose de 10-60 UI por kg por um período de 6 meses. A dose média (DP) por infusão de profilaxia foi 44,4 (3,9) UI por kg com um intervalo de administração mediano de 3,6 dias. Noventa e um dos 98 (93%) indivíduos foram previamente tratados de maneira profilática antes da admissão, os quais apresentaram uma redução na frequência de administração durante profilaxia de rotina no estudo clínico, com uma redução mediana de 33,7% (aproximadamente um dia a mais entre as doses). Cento e dezoito dos 120 (98%) indivíduos em profilaxia permaneceram no regime inicial recomendado sem ajuste de dose e 2 indivíduos aumentaram sua dose para 60 UI/kg durante a profilaxia devido à hemorragia em articulações alvo.

Tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia

Um total de 518 episódios de hemorragia foram tratados com ADYNOVATE na população de acordo com o protocolo, ou seja, administrados de acordo com os requisitos de administração específicos do protocolo. Destes, 361 episódios de hemorragia (n = 17 indivíduos) ocorreram no grupo por demanda e 157 (n = 61 indivíduos) ocorreram no grupo de profilaxia. A dose mediana por infusão para tratar todos os episódios de hemorragia na população de acordo com o protocolo foi 29 UI por kg (Q1: 20,0; Q3: 39,2). A dose mediana por infusão para tratar um episódio de hemorragia menor, moderado ou grave na população de acordo com o protocolo foi 25,5 UI/kg (Q1: 16,9; Q3: 37,6), 30,9 UI/kg (Q1: 23,0; Q3: 43,1), ou 36,4 UI/kg (Q1: 29,0; Q3: 44,5), respectivamente.

Um total de 591 episódios de hemorragia foram tratados com ADYNOVATE na população tratada, o que foi idêntico ao conjunto de análise de segurança de indivíduos atribuídos à profilaxia de rotina ou tratamento por demanda com ADYNOVATE e que receberam pelo menos uma dose do produto. Destes, 361 episódios de hemorragia (n = 17 indivíduos) ocorreram no grupo por demanda e 230 episódios de hemorragia (n = 75 indivíduos) ocorreram no grupo de profilaxia de rotina. A eficácia no controle de episódios de hemorragia está resumida na Tabela 1.

Tabela 1: Resumo de Eficácia no Controle de Hemorragia (População tratada)

Etiologia do Episódio de Hemorragia		Todos	Articulação	Não na articulação
Número de sangramentos tratados		591	455	136
Número de infusões para tratar os episódios de hemorragia	1 infusão:	85,4%	85,9%	83,8%
	2 infusões:	10,8%	10,8%	11,0%
	Total (1 ou 2 infusões):	96,2%	96,7%	94,8%
Taxa de sucesso em tratar episódios de hemorragia*	Excelente ou boa	95,3%	95,8%	93,4%

* Excelente é definido como alívio completo da dor e sinais objetivos de término de hemorragia; Boa é definida como alívio definitivo de dor e/ou melhoria nos sinais de hemorragia; Razoável é definido como provável e/ou leve alívio da dor e leve melhoria nos sinais de hemorragia após uma única infusão. Precisou de mais de uma 1 infusão para resolução completa; Nenhum é definido como sem melhoria ou condição piorou.

Profilaxia de rotina

Um total de 120 indivíduos (população tratada) recebeu um regime de duas vezes por semana no grupo de profilaxia, e um adicional de 17 indivíduos foram tratados por episódio no grupo por demanda. Na população tratada, a taxa de sangramento anualizada mediana [média] (ABR) no grupo de tratamento por demanda foi 41,5 [40,8] comparado a 1,9 [4,7], enquanto em um regime de profilaxia de duas vezes por semana (Tabela 2). Na população de acordo com o protocolo, a taxa de sangramento anualizada mediana [média] (ABR) no grupo de tratamento por demanda foi 41,5 [40,8] comparado a 1,9 [3,7] enquanto em um regime de profilaxia de duas vezes por semana. Utilizando um modelo binomial negativo para estimar a ABR, houve uma redução significativa na ABR ($p < 0,0001$) para indivíduos no grupo de profilaxia comparado ao grupo por demanda.

Tabela 2: Taxa de Sangramento Anualizada por Tratamento para ≥ 12 anos de idade (População tratada)

Etiologia de Episódio de Hemorragia	Tratamento por demanda		Tratamento de Profilaxia de rotina	
	Mediana	Média (DP)	Mediana	Média (DP)
Geral	41,5	40,8 (16,3)	1,9	4,7 (8,6)
Articulação	38,1	34,7 (15,1)	0,0	2,9 (8,0)
Não na articulação	3,7	6,1 (6,7)	0,0	1,8 (3,0)
Espontânea	21,6	26,0 (19,6)	0,0	2,9 (7,1)
Traumática	9,3	14,9 (15,3)	0,0	1,8 (3,1)

Na população tratada, a ABR mediana [média] para os 23 indivíduos adolescentes com idade de 12 a < 18 anos de idade em profilaxia de rotina foi 2,1 [5,2] comparada a uma ABR mediana [média] de 1,9 [4,6] para os 97 indivíduos com 18 anos de idade e mais. A redução na ABR entre os grupos de tratamento foi observada independentemente dos subgrupos basais examinados, incluindo idade,

presença ou ausência de articulações alvo, e regime de tratamento pré-estudo clínico. A maioria dos episódios de hemorragia durante profilaxia (95%) foi de gravidade menor/moderada. Quarenta e cinco dos 120 indivíduos (38%) não apresentaram episódios de hemorragia e 68 dos 120 indivíduos (57%) não apresentaram episódios de hemorragia na articulação no grupo de profilaxia. Dos indivíduos que foram aderentes ao regime (população de acordo com o protocolo), 40 dos 101 indivíduos (40%) não apresentaram episódios de hemorragia. Todos os indivíduos no grupo por demanda apresentaram um episódio de hemorragia, incluindo um episódio de hemorragia de articulação.

Estudo Clínico de Profilaxia de rotina em Indivíduos Pediátricos (< 12 anos de idade)

A segurança e eficácia de ADYNOVATE foi avaliada em um total de 73 PTPs pediátricos com hemofilia A grave, dos quais 66 indivíduos receberam doses (32 indivíduos com idade de < 6 anos e 34 indivíduos com idade de 6 a < 12 anos) em um estudo clínico pediátrico separado. O regime profilático foi 40 a 60 UI/kg de ADYNOVATE duas vezes por semana, com uma dose média (DP) de 51,1 UI/kg (5,5). A ABR geral mediana [média] foi 2,0 [3,61] para os 66 indivíduos na população tratada e as ABRs medianas [médias] tanto para episódios de hemorragia espontâneos quanto na articulação foram 0 [1,18 e 1,12, respectivamente]. Dos 66 indivíduos tratados profilaticamente, 25 (38%) não apresentaram episódios de hemorragia, 44 (67%) não apresentaram episódios de hemorragia espontâneos, e 48 (73%) não apresentaram episódios de hemorragia de articulação.

Dos 70 episódios de hemorragia observados durante o estudo clínico pediátrico, 82,9% foram controlados com 1 infusão e 91,4% foram controlados com 1 ou 2 infusões. O controle da hemorragia foi classificado como excelente ou bom em 63 dos 70 (90%) episódios de hemorragia. As definições de excelente ou bom no estudo clínico pediátrico foram inalteradas conforme comparado ao estudo clínico de profilaxia conduzido anteriormente em indivíduos adolescentes e adultos.

Um estudo de extensão em pacientes adultos e pediátricos avaliou a segurança e eficácia do regime de tratamento profilático em 216 pacientes previamente tratados com hemofilia A grave. A maioria completou o estudo para adultos e adolescentes ou o estudo pediátrico. Eficácia semelhante foi observada neste estudo de extensão.

Estudo Clínico de Tratamento perioperatório

Um total de 26 procedimentos, 21 de grande porte e 5 de pequeno porte, foram realizados em 21 indivíduos com idades entre 16 e 61 anos. As 21 cirurgias majoritárias incluíam 14 ortopédicas (3 implantes de prótese de joelho, 1 implante de prótese de quadril, 1 revisão de implante de prótese de quadril, 3 sinovectomias artroscópicas, 1 extirpação de cisto no cotovelo, 1 remoção de agulha do cotovelo, 3 cirurgias de artroplastia de joelho e 1 reconstrução do tendão de Aquiles) e 7 procedimentos não ortopédicos (5 dentários, 1 cardiovascular e 1 abdominal). As 5 cirurgias de pequeno porte incluíam 2 dermatológicas, 1 ortopédica, 1 procedimento dentário e 1 radiosinovectomia.

A dose de ataque pré-operatória variou de 36 UI/kg a 99 UI/kg (mediana: 60 UI/kg) e a dose pós-operatória total variou de 23 UI/kg a 769 UI/kg (mediana: 183 UI/kg). A dose total mediana para cirurgias ortopédicas de grande porte foi de 629 UI/kg (variação: 464 - 1.457 UI/kg), 489 UI/kg (variação: 296 -738 UI/kg) para cirurgias de grande porte não ortopédicas e 120 UI/kg (variação: 104 -151 UI/kg) para cirurgias de pequeno porte.

A eficácia hemostática perioperatória foi classificada como excelente (perda de sangue menor ou igual ao esperado para o mesmo tipo de procedimento realizado em um paciente não hemofílico, e precisou de componentes sanguíneos para transfusões menores ou semelhantes ao esperado na população não hemofílica) para todos os 24 procedimentos com avaliação disponível (21 de grande porte, 3 de pequeno porte).^{3,4}

Referência bibliográfica:

1. Konkle B, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan D, Mant T, Shima M, Engl W, Dyck-Jones J, Fuerlinger M, Patrone L, Ewenstein B and Abbuehl. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015; 126 (9):1078-1085.
2. E. S. Mullins, O. Stasyshyn, M. T. Alvarez-Roman, D. Osman, R. Liesner, W. Engl, M. Sharkhawy and B. E. Abbuehl. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 1 – 9
3. B. Brand, R. Gruppo, T.T. Wynn, L. Griskevicius, M. F. Lopez Fernandez, M. Chapman, T. Dvorak, B. G. Pavlova and B. E. Abbuehl. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia* 2016, 22, e251-e258.

4. R. Gruppo, M. F. Lopez-Fernandez, T. T. Wynn, W. Engl, M. Sharkhawy and S Tangada. Perioperative haemostasis with full-length, pegylated, recombinant factor FVIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A: Final results of a multicenter, single-arm phase III trial. *Haemophilia* 2019, 00, 1-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

ADYNOVATE, uma forma PEGuilada de fator recombinante anti-hemofílico (alfaocotocogue), substitui temporariamente o fator VIII de coagulação ausente necessário para a hemostase eficaz em pacientes com hemofilia A congênita. ADYNOVATE apresenta uma meia-vida terminal estendida por meio da peguilação da molécula-mãe, alfaocotocogue, o que reduz a ligação ao receptor de *clearance* de fator VIII fisiológico (LRP1).

Farmacodinâmica

A Hemofilia A é um distúrbio caracterizado pela deficiência do fator VIII de coagulação funcional, resultando em um tempo de coagulação de plasma prolongado, conforme medido pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa). O tratamento com ADYNOVATE normaliza o TTPa ao longo do período efetivo de administração. A administração de ADYNOVATE aumenta os níveis plasmáticos de fator VIII e pode corrigir temporariamente o defeito de coagulação em pacientes com hemofilia A.

ADYNOVATE é um fator VIII recombinante da coagulação humana de tamanho total (2.332 aminoácidos com um peso molecular (MW) de 280 kDa) conjugado covalentemente com uma ou mais moléculas de polietilenoglicol (MW 20 kDa). A atividade terapêutica do ADYNOVATE é derivada de sua substância original, ADVATE [Fator Anti-Hemofílico (Recombinante)], que é produzido pela tecnologia do DNA recombinante da linha celular CHO. A molécula ADVATE é covalentemente conjugada com o polietileno- glicol, que tem como alvo principal os resíduos de lisina.

Farmacocinética

A farmacocinética (PK) de ADYNOVATE foi avaliada em um estudo clínico multicêntrico, prospectivo, aberto e comparado à alfaocotocogue em 26 indivíduos antes do início do tratamento profilático com ADYNOVATE e em 22 indivíduos após 6 meses de tratamento com ADYNOVATE. Uma única dose de 45 UI/kg foi utilizada para ambos os produtos. Os parâmetros PK, conforme apresentados na Tabela 3, foram baseados na atividade de fator VIII de coagulação no plasma medida por um ensaio de coagulação de um estágio e são apresentados por grupos etários.

A recuperação suplementar foi comparável entre ambos os produtos. Os parâmetros PK determinados após 6 meses de tratamento profilático com ADYNOVATE foram compatíveis com as estimativas de parâmetro iniciais.

Farmacocinética pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir de 39 indivíduos com < 18 anos de idade (análise de intenção de tratamento) estão disponíveis para 14 crianças (2 a < 6 anos), 17 crianças mais velhas (6 a < 12 anos) e 8 indivíduos adolescentes (12 a < 18 anos de idade), conforme apresentado na Tabela 3. O *clearance* médio (com base no peso corporal) de ADYNOVATE foi maior e a meia-vida média foi menor em crianças com < 12 anos de idade do que em adultos. Pode ser necessário um ajuste de dose em crianças com < 12 anos de idade.

Tabela 3: Parâmetros Farmacocinéticos
(Média Aritmética ± DP)

Parâmetros PK	Pediátricos		Adultos e Adolescentes	
	PK de população com amostragem esparsa*		PK Individual Adulto e Adolescente com Amostragem Completa†	
	< 6 anos N=14	6 a < 12 anos N=17	12 a < 18 anos N = 8	≥ 18 anos N = 18
Meia-vida terminal [h]	11,8 ± 2,43	12,4 ± 1,67	13,43 ± 4,05	14,69 ± 3,79
MRT [h]	17,0 ± 3,50	17,8 ± 2,42	17,96 ± 5,49	20,27 ± 5,23
CL [mL/(kg.h)]	3,53 ± 1,29	3,11 ± 0,76	3,87±3,31 (2,73 ± 0,93) ‡	2,27 ± 0,84
Recuperação suplementar [(UI/dL)/(UI/kg)]	1,88 ± 0,49	1,95 ± 0,47	2,12 ± 0,60	2,66 ± 0,68
AUC _{0-Inf} [UI.h/dL]	1947 ± 757	2012 ± 495	1642 ± 752	2264 ± 729
V _{ss} [dL/kg]	0,56 ± 0,12	0,54 ± 0,09	0,56 ± 0,18	0,43 ± 0,11
C _{máx} [UI/dL]	115 ± 30	115 ± 33	95 ± 25	122 ± 29
T _{máx} [h]	-§	-§	0,26 ± 0,10	0,46 ± 0,29

Abreviações: MRT: tempo de residência médio; CL: *clearance*; IC: intervalo de confiança; AUC: área sob a curva; V_{ss}: volume de distribuição ajustado por peso corporal em estado estável; C_{máx}: atividade máxima observada; T_{máx}: tempo até atingir a concentração máxima.

* Modelo PK populacional com 3 amostras pós-infusão com base no cronograma de sorteio aleatório.

† PK individual com 12 amostras pós-infusão.

‡ Média estimada e DP calculados sem incluir um indivíduo cuja estimativa de depuração foi de 11,8 mL/(kg.h). A mediana incluindo todos os sujeitos é de 2,78 mL/(kg.h).

§ O T_{máx} não pôde ser calculado para indivíduos no estudo pediátrico, pois apenas uma amostra foi coletada (15-30 minutos após a infusão) nas primeiras 3 horas após a infusão.

Toxicologia não clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento de Fertilidade

Não foram realizados estudos em longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de ADYNOVATE ou estudos para determinar os efeitos de ADYNOVATE na genotoxicidade ou fertilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ADYNOVATE é contraindicado para pacientes que tiveram reação anafilática anterior a ADYNOVATE, a alfaoctocogue (ADVATE), à proteína de camundongo ou hamster, ou excipientes de ADYNOVATE (por exemplo trometamol, manitol, trealose, glutatona e/ou polissorbato 80).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade são possíveis com ADYNOVATE. Reações de hipersensibilidade do tipo alérgicas, incluindo anafilaxia, foram relatadas com outros produtos de fator VIII anti-hemofílico recombinante, incluindo alfaoctocogue. Sinais precoces de reações de hipersensibilidade que podem progredir para anafilaxia podem incluir angioedema, pressão no peito, dispneia, sibilos, urticária e prurido. Interrompa a administração imediatamente e inicie tratamento adequado se ocorrerem reações de hipersensibilidade.

Anticorpos Neutralizantes

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII pode ocorrer após a administração de ADYNOVATE. Monitore os pacientes regularmente em relação ao desenvolvimento de inibidores de fator VIII através de observações clínicas adequadas e testes laboratoriais. Realize um ensaio que meça a concentração de inibidor de fator VIII se o nível de fator VIII no plasma deixar de aumentar, conforme esperado, ou se a hemorragia não for controlada com a dose adequada.

Testes Laboratoriais de Monitoramento

- Monitore a atividade de fator VIII no plasma realizando ensaio de coagulação de um estágio validado para confirmar se os níveis adequados de fator VIII foram alcançados e mantidos (veja **8. Posologia e Modo de usar**).
- Monitore o desenvolvimento de inibidores ao fator VIII. Realize o ensaio Bethesda de inibidor para determinar se o inibidor de fator VIII está presente. Se os níveis plasmáticos de atividade de fator VIII não forem alcançados, ou se a hemorragia não for controlada com a dose esperada de ADYNOVATE, utilize Unidades Bethesda (UB) para determinar níveis de inibidor.

Gravidez

Não há dados com uso de ADYNOVATE em mulheres gestantes para informar um risco associado ao medicamento. Estudos de reprodução em animais não foram conduzidos com ADYNOVATE. Não se sabe se ADYNOVATE pode causar dano ao feto quando administrado a uma gestante ou se pode afetar a capacidade de reprodução.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não há informações referentes à presença de ADYNOVATE em leite humano, o efeito no lactente, ou os efeitos na produção de leite. Os benefícios da amamentação no desenvolvimento e à saúde devem ser considerados junto à necessidade da mãe por ADYNOVATE e quaisquer efeitos adversos possíveis no bebê lactente ou da condição materna de base.

Uso Pediátrico

Estudos de segurança e eficácia foram realizados em 91 pacientes pediátricos tratados previamente com idade de 1 ano a < 18 anos, que receberam pelo menos uma dose de ADYNOVATE como parte de profilaxia de rotina, tratamento por demanda de episódios de hemorragia, ou tratamento perioperatório. Indivíduos adolescentes com idade de 12 a < 18 anos (n = 25) foram admitidos no estudo clínico de segurança e eficácia de adultos e adolescentes, e indivíduos com < 12 anos de idade (n = 66) foram admitidos em um estudo clínico pediátrico. A segurança e eficácia de ADYNOVATE em profilaxia de rotina e no tratamento de episódios de hemorragia foram comparáveis entre crianças e adultos. (veja **2. Resultados de Eficácia**).

Estudos de farmacocinética em crianças (< 12 anos) demonstraram maior *clearance*, uma meia-vida menor e recuperação suplementar de fator VIII menor comparado a adultos. Devido ao *clearance* (com base no peso corporal por kg) ter sido demonstrado maior em crianças (< 12 anos), o ajuste de dose ou administração mais frequente com base no peso corporal por kg pode ser necessário nesta população. (veja **3. Características Farmacológicas**).

Pacientes Geriátricos

Os estudos clínicos de ADYNOVATE não incluíram indivíduos com 65 anos de idade ou mais.

Eventos cardiovasculares

Nos pacientes com fatores de risco cardiovascular existente, a terapia de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter durante o tratamento

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (CVAD), deve ser considerado o risco de complicações relacionadas com o CVAD, incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local de aplicação do cateter.

Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas

ADYNOVATE não tem influência na capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações de produtos de fator VIII humano de coagulação (rDNA) com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

ADYNOVATE pode ser armazenado em temperatura ambiente que não exceda 30°C por um período de até 3 meses, não exceder a data de validade. Se for armazenado em temperatura ambiente que não exceda 30°C, escreva a data na embalagem quando ADYNOVATE for removido da refrigeração. Após armazenamento em temperatura ambiente, não retornar o produto à refrigeração.

ADYNOVATE, pó liofilizado para solução injetável, tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a reconstituição: Foi demonstrada estabilidade química e física durante 3 horas após a reconstituição a uma temperatura máxima de 30°C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, a não ser que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana.

ADYNOVATE é formulado como um pó liofilizado estéril, apirogênico, branco a esbranquiçado, para reconstituição e administração intravenosa.

ADYNOVATE não contém conservante.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso intravenoso somente após reconstituição.

Posologia

- Uma unidade internacional corresponde à atividade de fator VIII contida em um mililitro de plasma humano normal.
- A dosagem e duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, localização e extensão da hemorragia, e da condição clínica do paciente. É necessário um monitoramento cuidadoso da terapia de substituição em casos de episódios de hemorragia graves ou de risco à vida.
- A atribuição de potência é determinada utilizando teste de coagulação de um estágio. Os níveis de fator VIII no plasma podem ser monitorados clinicamente utilizando teste de coagulação de um estágio.
- A dose de ADYNOVATE é calculada com base no achado empírico de que uma unidade internacional de ADYNOVATE por peso corporal em kg aumenta o nível de fator VIII no plasma por 2 UI por dL de plasma. Use a seguinte fórmula para estimar o pico *in vivo* esperado no nível de fator VIII expresso em UI por dL (ou % do normal) e a dose para alcançar um aumento de pico *in vivo* desejado no nível de fator VIII:

Aumento estimado de fator VIII (UI/dL ou % do normal) = [Dose Total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dose (UI) = Peso corporal (kg) x Elevação Desejada de fator VIII (UI/dL ou % do Normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Pacientes variam em sua farmacocinética (por exemplo, *clearance*, meia-vida, recuperação *in vivo*) e resposta clínica. Baseie a dose e frequência de ADYNOVATE na resposta clínica individual.

Tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia

Na Tabela 4 é fornecido um guia para administração de ADYNOVATE para o tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia. Mantém-se o nível de atividade de fator VIII no plasma em ou acima dos níveis plasmáticos descritos (em UI por dL ou % do normal).

Tabela 4: Posologia para tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia

Tipo de Hemorragia	Nível Alvo de Fator VIII (UI/dL ou % do normal)	Dose* (UI/kg)	Frequência de Administração (horas)	Duração da Terapia
Menor Hemartrose precoce, hemorragia muscular leve, ou episódio de hemorragia oral leve.	20-40	10-20	12-24	Até a hemorragia ser resolvida
Moderada Hemorragia muscular, hemorragia moderada na cavidade oral, hemartrose definitiva, e trauma conhecido.	30-60	15-30	12-24	Até a hemorragia ser resolvida
Grave Hemorragia gastrointestinal significativa, hemorragia intracraniana, intra-abdominal ou intratorácica, hemorragia do sistema nervoso central, hemorragia nos espaços retrofaríngeos ou retroperitoneais ou bainha iliopsoas, fraturas, trauma da cabeça.	60-100	30-50	8-24	Até a hemorragia ser resolvida.

* Dose (UI/kg) = Elevação de fator VIII desejada (UI/dL ou % do normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Tratamento perioperatório

Na Tabela 5 é fornecido um guia para administração de ADYNOVATE durante cirurgia (tratamento perioperatório). Deve ser considerada a manutenção de uma atividade de fator VIII na variação alvo ou acima desta.

Tabela 5: Administração para Tratamento perioperatório

Tipo de Cirurgia	Nível de Fator VIII Necessário (% do normal ou UI/dL)	Dose (UI/kg)	Frequência de Doses (horas)	Duração do Tratamento
Pequeno Porte Incluindo extração de dente	60-100	30-50	Dentro de uma hora antes da cirurgia. Repetir após 24 horas, se necessário	Dose única ou repetida conforme necessário até a hemorragia ser resolvida.
Grande Porte Cirurgia intracraniana, intra-abdominal ou intratorácica, cirurgia de prótese de articulação	80-120 (pré e pós-operatória)	40-60	Dentro de uma hora antes da cirurgia alcançar 100% de atividade. Repetir a cada 8 a 24 horas (6 a 24 horas para pacientes com < 12 anos de idade) para manter a atividade de FVIII dentro da variação alvo	Até cicatrização adequada de ferida

Profilaxia de rotina

Administrar 40-50 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças e adultos (12 anos ou mais). Administrar 55 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças (< 12 anos) com um máximo de 70 UI por kg. Ajustar a dose com base na resposta clínica do paciente.

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de ADYNOVATE em pacientes não tratados previamente não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Preparação e Reconstituição

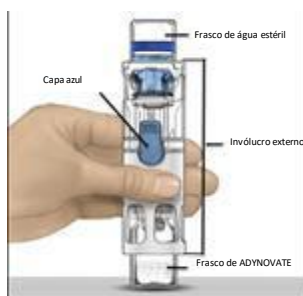
Preparação

- Não remover os frascos de ADYNOVATE ou diluente do invólucro externo.
- Examinar a embalagem contendo ADYNOVATE para garantir que não esteja evidente dano ou descamação da tampa. Não utilizar se a tampa não estiver completamente vedada no *blister*.
- Utilizar técnica asséptica e uma superfície de trabalho plana durante o procedimento de reconstituição.

Reconstituição

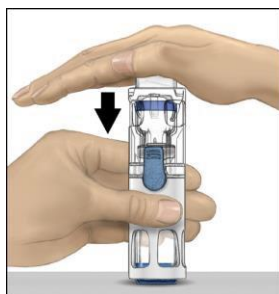
1. Permitir que a embalagem de ADYNOVATE atinja a temperatura ambiente antes do uso.
2. Abrir a embalagem removendo a cobertura. Remova ADYNOVATE da embalagem e verifique a data de validade que consta no rótulo do produto e se a concentração é a mesma que o esperado. Inspeccionar produtos de via parenteral em relação à descoloração e material particulado. O pó de ADYNOVATE deve ser de coloração branco a esbranquiçado e o diluente livre de partículas estranhas. Não utilizar o produto se esses critérios não forem atendidos.
3. Colocar ADYNOVATE em uma superfície plana com o frasco do diluente em cima (Figura A). O frasco de diluente tem uma tira azul. Não remover a capa azul até ser instruído em uma etapa posterior.

Figura A



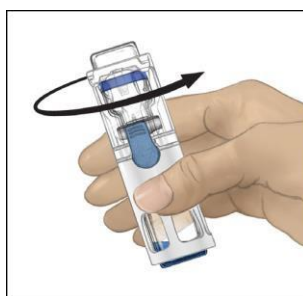
4. Segurar com uma mão o invólucro de ADYNOVATE, pressionar para baixo firmemente com outra mão o frasco do diluente até o sistema ser completamente rompido e o diluente fluir para o frasco de ADYNOVATE (Figura B). Não inclinar o sistema até a transferência ser completa.

Figura B



5. Verificar se a transferência do diluente está completa. Mexer cuidadosamente até o pó ser completamente dissolvido (Figura C). Não agitar. Não refrigerar após a reconstituição.

Figura C



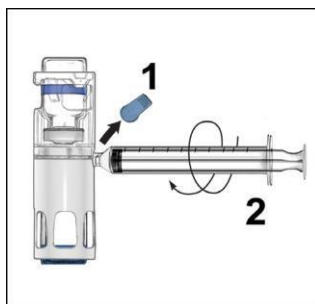
Administração

- Inspeccionar visualmente a solução reconstituída de ADYNOVATE em relação a material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e recipiente permitirem. A solução final de ADYNOVATE deve ser transparente e incolor. Não utilizar se for observado material particulado ou descoloração.
- Administrar ADYNOVATE assim que possível, não excedendo 3 horas após reconstituição.

Etapas de Administração:

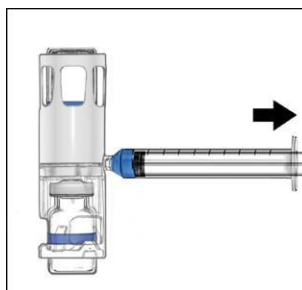
1. Remover a capa azul do invólucro. Conectar a seringa ao sistema (Figura D). Não injetar ar no ADYNOVATE.

Figura D



2. Virar o sistema de cabeça para baixo (o frasco de ADYNOVATE, agora, para cima). Coletar a solução de ADYNOVATE na seringa ao puxar o êmbolo lentamente (Figura E).

Figura E



3. Desconectar a seringa, afixar uma agulha adequada e injetar via intravenosa conforme instruído. Se for necessário administrar no paciente mais de um sistema de ADYNOVATE BAXJECT III (ou uma combinação de sistema ADYNOVATE BAXJECT II Hi-Flow e ADYNOVATE BAXJECT III), os conteúdos podem ser coletados na mesma seringa.
4. Administre ADYNOVATE por via intravenosa por um período menor ou igual a 5 minutos (taxa de infusão máxima de 10 mL por min).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em Estudos Clínicos

A seguinte convenção é utilizada para a classificação da frequência de uma reação adversa a medicamento e é baseada nas diretrizes do CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$).

A segurança de ADYNOVATE foi avaliada em 6 estudos clínicos multicêntricos, prospectivos, abertos e 1 estudo clínico em andamento, em 365 pacientes tratados e não-tratados com hemofilia A grave (FVIII $< 1\%$ do normal), que receberam ao menos uma dose de ADYNOVATE. A Tabela 6 lista as reações adversas relatadas durante estudos clínicos.

Tabela 6: Reações adversas a medicamentos (avaliadas pelo patrocinador) após o tratamento

Classe de Órgãos do Sistema MedDRA	Termo MedDRA Preferido	Número e Taxa por sujeito ^a (N=365) n (%)	Categoria de frequência ^c	Número e Taxa por Infusão ^b (N=74487) n (%)	Categoria de frequência ^c
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	Inibição do Fator VIII	1 (0,274)	Incomum	1 (0,001)	Muito Raro
Distúrbios Gastrointestinais	Diarreia	25 (6,849)	Comum	31 (0,042)	Raro
	Náusea	8 (2,192)	Comum	11 (0,015)	Raro
Distúrbio nos olhos	Hiperemia ocular	3 (0,822)	Incomum	3 (0,004)	Muito Raro
Distúrbio do Sistema Imune	Hipersensibilidade	2 (0,548)	Incomum	2 (0,003)	Muito Raro
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de Cabeça	41 (11,233)	Muito Comum	67 (0,090)	Raro
	Tontura	7 (1,918)	Comum	7 (0,009)	Muito Raro
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo	Irritação na pele	10 (2,740)	Comum	11 (0,015)	Raro
	Erupção cutânea pruriginosa	1 (0,274)	Incomum	1 (0,001)	Muito Raro
	Urticária	7 (1,918)	Comum	7 (0,009)	Muito Raro
Distúrbios Vasculares	Rubor	1 (0,274)	Incomum	1 (0,001)	Muito Raro
Exames complementares de diagnóstico	Número de eosinófilos aumentado	2 (0,548)	Incomum	4 (0,005)	Muito Raro
Investigações lesões, envenenamento e complicações de procedimentos	Reação associada à infusão	2 (0,548)	Incomum	2 (0,003)	Muito Raro

^a Taxa por sujeito = número total de sujeitos experimentando o EA (relacionado e não relacionado) dividido pelo número total de sujeitos (N) e multiplicado por 100.

^b Taxa por infusões = número total de eventos adversos (relacionados e não relacionados) dividido pelo número total de infusões (N) e multiplicado por 100.

As frequências apresentadas foram calculadas usando todos os eventos adversos, relacionados e não relacionados.

Dois casos de pancreatite aguda, sem causa de precipitação identificada em um caso, foram relatados em adultos durante um estudo de extensão do estudo clínico que avaliou 216 indivíduos. A administração de ADYNOVATE continuou e ambos os casos se resolveram.

Imunogenicidade

Indivíduos de estudos clínicos foram monitorados quanto a anticorpos neutralizantes (inibitórios) para FVIII. Nenhum dos indivíduos que participou de um ou mais dos 6 ensaios clínicos concluídos em pacientes previamente tratados (PTPs) desenvolveu anticorpos neutralizantes persistentes (inibitórios) contra FVIII de $\geq 0,6$ BU/mL (com base na modificação de Nijmegen do ensaio Bethesda). Um paciente desenvolveu um inibidor transitório de FVIII no limite mais baixo de positividade (0,6 BU) durante a profilaxia personalizada visando um nível de FVIII de 8-12%.

A imunogenicidade também foi avaliada ao medir o desenvolvimento de anticorpos de IgG e IgM de ligação contra fator VIII, fator VIII (PEG) PEGuilado, proteína de ovário de hamster Chinês (CHO) e PEG utilizando ensaios ELISA validados. Nenhum sujeito desenvolveu anticorpos persistentes de ligação emergente de tratamento contra FVIII, PEG-FVIII ou PEG. Anticorpos de ligação foram detectados antes da exposição ao ADYNOVATE, que se desenvolveram de maneira transitória durante o estudo clínico ou ainda foram detectáveis na conclusão do estudo ou corte de dados, não puderam ser correlacionados a qualquer comprometimento da eficácia de tratamento. Não houve relação causal entre eventos adversos observados e anticorpos de ligação, exceto em um indivíduo no qual uma relação causal não pode ser excluída com base nos dados disponíveis. Nenhum indivíduo tinha anticorpos preexistentes ou emergentes do tratamento a proteína de CHO.

A partir de um estudo em andamento em pacientes não tratados anteriormente com menos de 6 anos com hemofilia A grave, foram relatados 9 casos de desenvolvimento de inibidor de FVIII associado ao tratamento com ADYNOVATE.

A detecção de anticorpos que são reativos ao fator VIII é altamente dependente de muitos fatores, incluindo: a sensibilidade e especificidade do ensaio, manipulação de amostra, momento da coleta de amostra, medicações concomitantes e doença de base. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos a ADYNOVATE com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser equivocada.

Pós-comercialização

A seguir está uma lista de Reações Adversas que foram observadas no pós-comercialização e não estão incluídas acima:

Reações do sistema imunológico: reação anafilática.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSAGEM

Não foram relatados sintomas de superdosagem com fator VIII de coagulação recombinante.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0639.0297

Farm. Resp.: Alex Bernacchi, CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.

Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

SAC 0800 771 0345

Fabricado por:

Baxalta Manufacturing Sàrl

Neuchâtel, Suíça

Embalado por:

Baxalta US Inc

Thousand Oaks, Estados Unidos da América

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/12/2022

ADVBJIII_1122_1222_VPS_MS

