

ADYNOVATE®
FACTOR de COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE PEGILADO
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Venta Bajo Receta

Industria Suiza

COMPOSICIÓN

Cada Vial de ADYNOVATE 250, 500, 750, 1000 y 1500 UI para una solución final reconstituida de 2 ml contiene:

Principio activo:

Factor de Coagulación VIII recombinante pegilado 250 UI 500 UI 750 UI 1000 UI 1500 UI.

Excipientes:

Tris (hidroximetil) aminometano	6,1 mg
Cloruro de calcio	1,2 mg
Manitol	160 mg
Cloruro de sodio	26,3 mg
Trehalosa dihidrato	40 mg
Glutación	0,4 mg
Histidina	7,8 mg
Polisorbato 80	0,5 mg

Cada vial con diluyente contiene:

Agua estéril para inyección 2,00 ml

Cada Vial de ADYNOVATE 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 y 3000 UI para una solución final reconstituida de 5 ml contiene:

Principio activo:

Factor de Coagulación VIII recombinante pegilado 250 UI 500 UI 750 UI 1000 UI 1500 UI 2000 UI 3000 UI

Excipientes:

Tris (hidroximetil) aminometano	6,1 mg
Cloruro de calcio	1,2 mg
Manitol	160 mg
Cloruro de sodio	26,3 mg
Trehalosa dihidrato	40 mg
Glutación	0,4 mg
Histidina	7,8 mg
Polisorbato 80	0,5 mg

Cada vial con diluyente contiene:

Agua estéril para inyección 5,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: B02BD02

Antihemorrágico – Factor de coagulación (Factor VIII)

DESCRIPCIÓN

ADYNOVATE, factor antihemofílico (recombinante), PEGilado, está formulado como un polvo liofilizado estéril, no pirógeno, de color blanco a blanquecino para reconstitución para inyección intravenosa. El producto se suministra en viales de un solo uso que contienen potencias nominales (aproximadas) de 250, 500, 750, 1000 y 1500 (2 ml) y 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 y 3000 (5 ml) unidades internacionales (UI). Una UI, tal como se define por el estándar de la OMS para el factor VIII de coagulación sanguínea, humano, es aproximadamente igual al nivel de actividad del factor VIII que se encuentra en 1 ml de plasma humano fresco combinado.

ADYNOVATE no contiene conservantes. La actividad específica de ADYNOVATE es 2700-8000 UI/mg de proteína.

ADYNOVATE es un factor de coagulación VIII humano recombinante de longitud completa (2332 aminoácidos con un peso molecular (PM) de 280 kDa) conjugado covalentemente con una o más moléculas de polietilenglicol (PM 20 kDa) (Ver "*Propiedades Farmacológicas*"). La actividad terapéutica de ADYNOVATE se deriva de su principio activo original, ADVATE [Factor antihemofílico (recombinante)], que se produce por tecnología de ADN recombinante a partir de la línea celular CHO. ADVATE se purifica del medio de cultivo utilizando una serie de columnas de cromatografía. El proceso de purificación incluye una etapa de cromatografía de inmunoafinidad en la que se emplea un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor VIII para aislar selectivamente el factor VIII a partir del medio. El proceso de producción incluye una etapa especializada, de inactivación viral por tratamiento con solvente-detergente. La molécula de ADVATE luego se conjuga covalentemente con el polietilenglicol, que se dirige principalmente a los residuos de lisina.

El cultivo celular, la pegilación, el proceso de purificación y la formulación utilizados en la fabricación de ADYNOVATE no utilizan aditivos de origen humano o animal.

INDICACIONES

ADYNOVATE, factor antihemofílico (recombinante), PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Manejo perioperatorio
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de los episodios de sangrado

Limitación de Uso: ADYNOVATE no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

ADYNOVATE, una forma PEGilada de factor antihemofílico recombinante (ADVATE), (Ver "*Descripción*"), reemplaza temporalmente el factor de coagulación VIII deficiente necesario para la hemostasia eficaz en pacientes con hemofilia A congénita. ADYNOVATE exhibe una vida media terminal extendida a través de pegilación de la molécula parental, ADVATE, lo que reduce la unión al receptor de clearance del factor VIII (LRP1).

Farmacodinamia

La hemofilia A es un trastorno caracterizado por la deficiencia del factor VIII de coagulación funcional, resultando en tiempos prolongados de coagulación plasmática en los pacientes, medido por el tiempo de tromboplastina parcialmente activado (aPTT). El tratamiento con ADYNOVATE normaliza el aPTT durante el período de dosificación efectivo. La administración de ADYNOVATE incrementa los niveles plasmáticos del Factor VIII y puede corregir temporariamente el déficit de coagulación en pacientes con hemofilia A.

Propiedades Farmacocinéticas

La Farmacocinética del ADYNOVATE fue evaluada en un estudio abierto, prospectivo, multicéntrico y comparativo con ADVATE en 26 individuos previo a iniciar el tratamiento de profilaxis con ADYNOVATE y en 22 individuos después de 6 meses de tratamiento con ADYNOVATE. Se administraron una dosis única de 45 UI/Kg de ambos productos. Los parámetros farmacocinéticos, que se muestran en la Tabla 1, se basaron en la actividad del Factor VIII de coagulación plasmático medido por un ensayo de una etapa de coagulación y se presentan por grupo etario.

La recuperación incremental fue comparable para ambos productos. Los parámetros farmacocinéticos determinados luego de 6 meses de tratamiento profiláctico con ADYNOVATE fueron consistentes con las estimaciones de los parámetros iniciales.

Farmacocinética pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos calculados en 39 individuos <18 años (análisis con intención de tratamiento) disponibles para 14 niños (2 a <6 años), 17 niños (6 a <12 años) y 8 adolescentes (12 a <18 años), se muestran en la Tabla 1. El clearance promedio (basado en peso corporal) de ADYNOVATE fue mayor y la vida media promedio más baja en niños <12 años que en los adultos. Puede requerirse un ajuste de la dosis en niños <12 años.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos (promedio aritmético $\pm$ SD)

Parámetros farmacocinéticos	Pediátricos Población PK con muestreo escaso ^a		Adolescentes y adultos PK individual con muestreo completo ^b	
	<6 años N=14	6 a <12 años N=17	12 a <18 años N=8	≥ 18 años N=18
Vida media terminal [h]	11,8 $\pm$ 2,43	12,4 $\pm$ 1,67	13,43 $\pm$ 4,05	14,69 $\pm$ 3,79
TRP[h]	17,0 $\pm$ 3,50	17,8 $\pm$ 2,42	17,96 $\pm$ 5,49	20,27 $\pm$ 5,23
CL [ml/(kg.h)]	3,53 $\pm$ 1,29	3,11 $\pm$ 0,76	3,87 $\pm$ 3,31 (2,73 $\pm$ 0,93) ^d	2,27 $\pm$ 0,84
Recuperación incremental [(UI/dl) / (UI/kg)]	1,88 $\pm$ 0,49	1,95 $\pm$ 0,47	2,12 $\pm$ 0,60	2,66 $\pm$ 0,68
AUC _{0-Inf} [UI.h/dl]	1947 $\pm$ 758	2012 $\pm$ 495	1642 $\pm$ 752	2264 $\pm$ 729
Vss [dl/kg]	0,56 $\pm$ 0,12	0,54 $\pm$ 0,09	0,56 $\pm$ 0,18	0,43 $\pm$ 0,11
C _{max} [UI.h/dl]	115 $\pm$ 30	115 $\pm$ 33	95 $\pm$ 25	122 $\pm$ 29
T _{max} [h]	^c	^c	0,26 $\pm$ 0,10	0,46 $\pm$ 0,29

Abreviaturas: TRP: Tiempo de residencia promedio; CL: Clearance; IC: intervalo de confianza; AUC: área bajo la curva; Vss: volumen de distribución en el estado de equilibrio ajustado a peso corporal; C_{max}: actividad máxima observada; T_{max}: tiempo para alcanzar la concentración máxima.

^a Población PK modelo con 3 muestras post-infusión basada en esquema de extracción aleatoria.

^b PK individual con 12 muestras post-infusión.

^c T_{max} no se pudo calcular para los sujetos en el estudio pediátrico ya que solo se extrajo una muestra (15-30 minutos después de la infusión) dentro de las primeras 3 horas de la infusión.

^d promedio estimado y DE calculado que no incluye un individuo cuyo clearance estimado fue 11,8 ml/(kg.h). El promedio incluyendo todos los individuos es 2,78 ml/(kg.h).

Toxicología Preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de ADYNOVATE o estudios para determinar los efectos de ADYNOVATE sobre la genotoxicidad o la fertilidad.

Estudios Clínicos

Estudios clínicos de seguridad y eficacia originales:

La seguridad, eficacia y farmacocinética de ADYNOVATE se evaluaron en un ensayo clínico multicéntrico, abierto, prospectivo, no aleatorizado, de dos brazos y que comparó la eficacia de un régimen de tratamiento profiláctico dos veces por semana con el tratamiento a demanda y determinó la eficacia hemostática en el tratamiento de episodios de sangrado. Un total de 137 pacientes varones (12 a 65 años) con hemofilia A grave

recibieron al menos una infusión con ADYNOVATE. Veinticinco de los 137 sujetos eran adolescentes (12 a <18 años).

Los sujetos recibieron ya sea tratamiento profiláctico (n = 120) con ADYNOVATE a una dosis de 40 a 50 UI por kg dos veces por semana o bien tratamiento a demanda (n = 17) con ADYNOVATE a una dosis de 10 a 60 UI por kg durante un periodo de 6 meses. La dosis media (DE) por infusión profiláctica fue de 44,4 (3,9) UI por kg, con una mediana de intervalo de dosificación de 3,6 días. Hubo 91 de 98 (93%) sujetos tratados previamente de manera profiláctica antes de la inscripción, que experimentaron una reducción en la frecuencia de dosificación durante la profilaxis de rutina en el estudio, con una reducción media del 33,7% (aproximadamente un día más entre las dosis). Ciento dieciocho de 120 (98%) sujetos con profilaxis permanecieron en el régimen de partida recomendado sin ajuste de dosis, y 2 sujetos aumentaron su dosis a 60 UI/kg durante la profilaxis debido a hemorragia en las articulaciones afectadas.

Tratamiento a demanda y control de los episodios de sangrado

Un total de 518 episodios de sangrado se trataron con ADYNOVATE en la población por protocolo, es decir, dosificados conforme a los requisitos específicos del protocolo de dosificación. De éstos, 361 episodios de sangrado (n = 17 sujetos) se produjeron en el brazo a demanda y 157 (n = 61 sujetos) se produjeron en el brazo de profilaxis. La mediana de la dosis por infusión para el tratamiento de todos los episodios de sangrado en la población por protocolo fue de 29 (Q1: 20,0; Q3: 39,2) UI por kg. La mediana de la dosis por infusión para el tratamiento de un episodio de sangrado menor, moderado o grave/mayor en la población por protocolo fue de 25,5 (Q1: 16,9; Q3: 37,6) UI/kg, 30,9 (Q1: 23,0; Q3: 43,1) UI/kg, o 36,4 (Q1: 29,0; Q3: 44,5) UI/kg, respectivamente.

Un total de 591 episodios de sangrado fueron tratados con ADYNOVATE en la población tratada, que fue idéntica al conjunto de sujetos de análisis de seguridad asignados a la profilaxis de rutina o al tratamiento a demanda con ADYNOVATE y que recibieron al menos una dosis del producto. De éstos, 361 episodios de sangrado (n = 17 sujetos) se produjeron en el grupo a demanda y 230 episodios de sangrado (n = 75 sujetos) se produjeron en el grupo de profilaxis de rutina. La eficacia en el control de los episodios de sangrado se resume en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2: Resumen de la eficacia en el control del sangrado
(Población tratada)

Etiología del episodio de sangrado		Todas	Articular	No articular
Número de sangrados tratados		591	455	136
Número de infusiones para tratar los episodios de sangrado	1 infusión:	85,4%	85,9%	83,8%
	2 infusiones:	10,8%	10,8%	11,0%
	Total (1 o 2 infusiones):	96,2%	96,7%	94,8%
Tasa de éxito para el tratamiento de episodios de sangrado *	Excelente o buena	95,3%	95,8%	93,4%

**Excelente* se define como el alivio completo del dolor y signos objetivos de cese del sangrado; *Buena* se define como el alivio definitivo del dolor y/o mejora en los signos de sangrado; *Regular* se define como alivio del dolor probable y/o ligero y ligera mejora en los signos de sangrado después de una sola infusión. Requirió más de 1 infusión para la resolución completa; Ninguno se define como ausencia de mejoría o deterioro de la condición.

Profilaxis de rutina

Un total de 120 sujetos (población tratada) recibió un régimen de dos veces a la semana en el grupo de profilaxis, y un adicional de 17 sujetos fueron tratados episódicamente en el brazo a demanda. En la población tratada, la mediana [media] de la tasa anualizada de sangrado (ABR) en el brazo de tratamiento a demanda fue de 41,5 [40,8] en comparación con 1,9 [4,7] durante un régimen de profilaxis de dos veces a la semana (Ver Tabla 3). En la población por protocolo, la mediana [media] de la tasa anualizada de sangrado (ABR) en el brazo de tratamiento a demanda fue de 41,5 [40,8] frente a 1,9 [3,7] durante un régimen de profilaxis dos veces a la semana. Utilizando un modelo binomial negativo para estimar la ABR, hubo una reducción significativa en la ABR (p <0,0001) para los sujetos en el brazo de profilaxis en comparación con el brazo a demanda.

Tabla 3: Tasa anualizada de sangrado por Tratamiento para ≥ 12 años
(Población tratada)

Etiología del episodio de sangrado	Tratamiento a demanda		Tratamiento de profilaxis de rutina	
	Mediana	Media (SD)	Mediana	Media (SD)
General	41,5	40,8 (16,3)	1,9	4,7 (8,6)
Articular	38,1	34,7 (15,1)	0,0	2,9 (8,0)
No articular	3,7	6,1 (6,7)	0,0	1,8 (3,0)
Espontáneo	21,6	26,0 (19,6)	0,0	2,9 (7,1)
Traumático	9,3	14,9 (15,3)	0,0	1,8 (3,1)

En la población tratada, la mediana [media] de ABR para los 23 sujetos adolescentes de 12 años a <18 años en la profilaxis de rutina fue de 2,1 [5,2] en comparación con una mediana [media] de ABR de 1,9 [4,6] para los 97 sujetos de 18 años y mayores. Se observó una reducción de la ABR entre los grupos de tratamiento independientemente de los subgrupos de referencia examinados, que incluyeron la edad, la presencia o ausencia de articulaciones objetivo y el régimen de tratamiento previo al estudio. La mayoría de los episodios de sangrado durante la profilaxis (95%) fueron de gravedad leve/moderada. Cuarenta y cinco de 120 sujetos (38%) no padecieron ningún episodio de sangrado y 68 de 120 sujetos (57%) no sufrieron ningún episodio de sangrado articular en el brazo de profilaxis. De los sujetos que cumplieron con el régimen (población por protocolo), 40 de 101 sujetos (40%) no sufrieron ningún episodio de sangrado. Todos los pacientes en el grupo a demanda experimentaron un episodio de sangrado, que incluyó un episodio de sangrado articular.

Estudios clínicos de rutina profiláctica en pacientes pediátricos (<12 años)

La seguridad y eficacia de ADYNOVATE fue evaluada en un total de 73 pacientes pediátricos con hemofilia A severa, de los cuales 66 pacientes fueron tratados (32 pacientes <6 años y 34 pacientes entre 6 y 12 años) en un estudio clínico pediátrico separado. El régimen profiláctico fue de 40 a 60 UI/kg de ADYNOVATE dos veces por semana, con una dosis promedio de 51,1 UI/kg (5,5). El promedio general de la tasa anualizada de sangrado fue de 2,0 [3,61] para los 66 pacientes en esta población tratada y el promedio de tasa anualizada de sangrado para episodios espontáneos y sangrado de articulaciones fueron 0 [1,18 y 1,12, respectivamente]. De los 66 pacientes tratados profilácticamente, 25 (38 %) no experimentaron episodios de sangrado, 44 (67 %) no experimentaron episodios de sangrado espontáneos y 48 (73%) no experimentaron episodios de sangrado articular.

De los 70 episodios observados durante el estudio clínico en pediatría, 82,9 % fueron controlados con 1 infusión y 91,4 % fueron controlados con 1 o 2 infusiones. El control del sangrado fue calificado como excelente o bueno en 63 de los 70 (90 %) episodios de sangrado. Las definiciones de excelente o bueno en el estudio clínico en pediatría no cambiaron respecto a los estudios clínicos profilácticos realizados previamente en adolescentes y adultos.

Un estudio de extensión en pacientes adultos y pediátricos evaluó la seguridad y eficacia del régimen de tratamiento profiláctico en 216 pacientes previamente tratados con hemofilia A grave. La mayoría había completado el estudio de adultos y adolescentes o el estudio pediátrico. En este estudio de extensión se observó una eficacia similar.

Estudios clínicos en manejo perioperatorio

Se realizaron 21 procedimientos quirúrgicos mayores compuestos por 14 procedimientos ortopédicos y 7 procedimientos no ortopédicos, y se realizaron 5 cirugías menores adicionales en 21 sujetos. La dosis de carga prequirúrgica osciló entre 36 UI/kg y 99 UI/kg (mediana: 60 UI/kg) y la dosis postquirúrgica total osciló entre 23 UI/kg y 769 UI/kg (mediana: 183 UI/kg). La mediana de la dosis total (que incluye todas las administraciones desde la farmacocinética prequirúrgica y las dosis de carga hasta el seguimiento pos hospitalario) fue de 629 UI/kg (intervalo: 464 - 1457 UI/kg) para cirugías ortopédicas mayores, 489 UI/kg (intervalo: 296 - 738 UI/kg) para cirugías mayores no ortopédicas.

La eficacia hemostática general se calificó como excelente (pérdida de sangre menor o igual a la esperada para el mismo tipo de procedimiento realizado en un paciente no hemofílico, para los 24 procedimientos (21 mayores, 3 menores) con evaluaciones disponibles.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso después de la reconstitución solamente

Posología

- La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, la localización y extensión del sangrado y del estado clínico del paciente. Es necesario el monitoreo cuidadoso de la terapia de reemplazo en casos de episodios de sangrado graves o potencialmente mortales.
- La asignación de potencia se determina utilizando un ensayo de coagulación en una etapa. Los niveles plasmáticos de factor VIII pueden monitorizarse clínicamente utilizando un ensayo de coagulación en una etapa.
- Calcular la dosis de ADYNOVATE basado en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático de factor VIII en 2 UI por dl de plasma. Utilice la siguiente fórmula para estimar el aumento del pico esperado *in vivo* en el nivel de factor VIII expresado como UI por dl (o % de lo normal) y la dosis para lograr un aumento del pico esperado *in vivo* en el nivel de factor VIII:

Incremento estimado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dl por UI/kg)

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)

- Los pacientes varían en su farmacocinética (por ejemplo, el clearance, la vida media, la recuperación *in vivo*) y la respuesta clínica. Ajustar la dosis y la frecuencia de ADYNOVATE sobre la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

Una guía para la dosificación de ADYNOVATE para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado se proporciona en la siguiente Tabla 4. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos descritos (en UI por dl o % de lo normal).

Tabla 4: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de sangrado	Nivel deseado de Factor VIII (UI/dl o % de lo normal)	Dosis* (UI/kg)	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis temprana, sangrado muscular leve, o episodio leve de sangrado oral.	20-40	10-20	12-24	Hasta que el sangrado se resuelva
Moderado Sangrado muscular moderado, sangrado moderado en la cavidad oral, hemartrosis definida, y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Hasta que el sangrado se resuelva
Importante Sangrado gastrointestinal significativo, sangrado intracraneal, intrabdominal o intratorácica, sangrado del sistema nervioso central, sangrado en el espacio retrofaríngeo o retroperitoneales o vaina del psoas iliaco, fracturas, trauma en la cabeza.	60-100	30-50	8-24	Hasta que el sangrado se resuelva

*Dosis (UI/kg) = aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)

Manejo perioperatorio

Se proporciona una guía para la dosificación de ADYNOVATE durante la cirugía (Manejo perioperatorio) en la Tabla 5. Se debería considerar mantener la actividad del Factor VIII en o más arriba del margen deseado.

Tabla 5: Dosificación para el manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Nivel de Factor VIII requerido (% de lo normal o UI/dl)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Incluyendo extracciones dentales	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía Repetir luego de las 24 horas, si es necesario	Dosis única o repetir de acuerdo a la necesidad hasta que remita el sangrado
Mayor Cirugía intracraneana, abdominal o intratorácica, cirugía de reemplazo de articulaciones	80-120 (pre y post operatorio)	40 - 60	Dentro de la hora previa a la cirugía para alcanzar 100 % de la actividad Repetir cada 8 a 24 horas (6 a 24 horas para pacientes < 12 años de edad) para mantener la actividad del Factor VIII dentro del rango deseado	Hasta una adecuada cicatrización

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces por semana en niños y adultos (mayores de 12 años).
Administrar 55 UI por Kg peso corporal, 2 veces por semana en niños (< 12 años) con un máximo de 70 UI por Kg peso corporal. Ajustar la dosis según la respuesta clínica del paciente.

Modo de administración

ADYNOVATE con dispositivo BAXJECT III:

Preparación y reconstitución:

Preparación

No remover los viales de ADYNOVATE ni de su diluyente de la carcasa externa.

Examinar el empaque que contiene ADYNOVATE para asegurarse que no haya daño evidente o que la cubierta no se haya despegado.

Emplear una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie plana de trabajo durante el proceso de reconstitución.

Reconstitución

1. Deje que los viales de ADYNOVATE y el diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.
2. Abrir el empaque retirando la cubierta. Verifique que la fecha de vencimiento en la etiqueta no haya pasado y que la potencia sea la esperada. Observe si hay presencia de decoloración o partículas en los medicamentos de administración parenteral. El vial de ADYNOVATE debe ser de color blanco a blanquecino y el diluyente libre de partículas extrañas. No utilice si los criterios no se cumplen.

3. Coloque ADYNOVATE sobre una superficie plana con el vial del diluyente en la parte superior (Figura A). El vial del diluyente tiene una franja azul. No quite la tapa azul hasta que se le indique posteriormente.

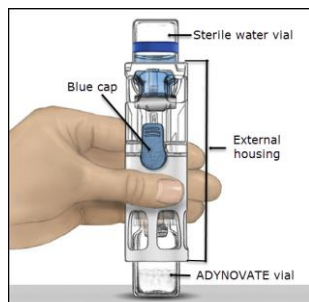


Figura A

4. Con una mano sosteniendo la carcasa de ADYNOVATE, presione firmemente el vial del diluyente con la otra mano hasta que el sistema esté completamente encastrado y el diluyente fluya hacia abajo dentro del vial de ADYNOVATE (Figura B). No incline el sistema hasta que finalice la transferencia.

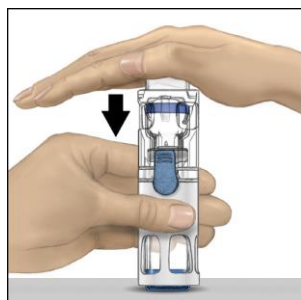


Figura B

5. Verifique que la transferencia del diluyente se haya completado. Hacer girar suavemente hasta que el polvo se disuelva completamente (Figura C). No agitar. No refrigerar después de la reconstitución.

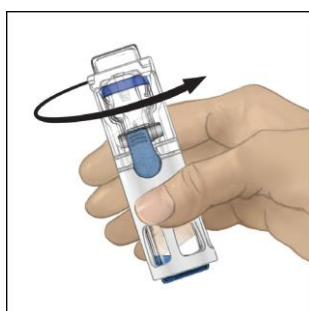


Figura C

Administración

- Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilice si se observan partículas o decoloración.
- Administre ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero no más tarde de 3 horas después de la reconstitución

Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock y un equipo de infusión con aguja de mariposa y, por favor, utilice los componentes suministrados en el kit.

Pasos para la administración:

1. Retire la tapa azul de la carcasa. Conecte la jeringa al sistema (Figura D). Se requiere el uso de una jeringa con luer-lock. **No introduzca aire en la jeringa.**

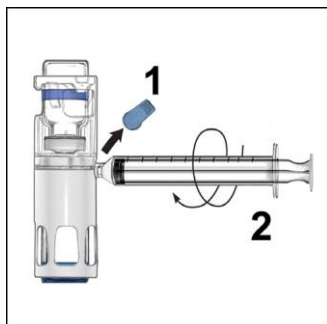


Figura D

2. Invierta el sistema (el vial con la solución reconstituida debe estar en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa tirando lentamente del émbolo hacia atrás (Figura E).

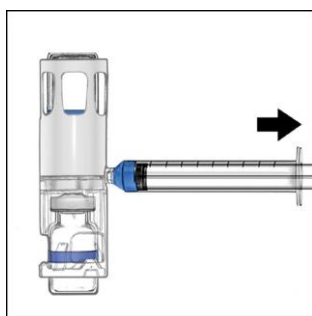


Figura E

3. Si el paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE, el contenido de varios viales puede extraerse en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; Conecte la jeringa llena al equipo de infusión con alas.
5. Apunte la aguja hacia arriba y elimine cualquier burbuja de aire golpeando suavemente la jeringa con el dedo y empujando lenta y cuidadosamente el aire fuera de la jeringa y la aguja.
6. Aplique un torniquete y limpie el lugar de la inyección con una torunda con alcohol.
7. Retire el protector de seguridad de la aguja. Retire el protector de la aguja.
8. Inserte la aguja en la vena y retire el torniquete. Infundir ADYNOVATE lentamente por vía intravenosa durante un período menor o igual a 5 minutos (velocidad máxima de infusión 10 ml por min).
9. Una vez administrado todo el medicamento, gire el protector hacia la aguja y retire el equipo de infusión con alas. Proteja la aguja deslizando cuidadosamente el pulgar sobre el escudo de seguridad como se muestra en las imágenes.
10. Utilice una gasa para aplicar presión en el punto de infusión. Puede utilizar curitas si es necesario.
11. Deseche todo el material usado en un contenedor de objetos punzantes. No tire el material usado a la basura doméstica.

El kit de administración es para un solo uso.

CONTRAINDICACIONES

ADYNOVATE está contraindicado en pacientes que han tenido una reacción anafiláctica previa a ADYNOVATE, a la molécula parental (ADVATE), a proteínas de ratón o hámster, o a excipientes de ADYNOVATE (por ejemplo, Tris, manitol, trehalosa, glutatión, y/o polisorbato 80).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con ADYNOVATE. Se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico que incluyen anafilaxia, con otros productos de factor VIII recombinante antihemofílico, que incluyen la molécula parental, ADVATE. Los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad que pueden progresar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, urticaria y prurito. Suspender inmediatamente la administración e iniciar el tratamiento adecuado si se producen reacciones de hipersensibilidad.

Anticuerpos neutralizantes

Puede producirse la formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII tras la administración de ADYNOVATE.

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, de forma habitual, inmunoglobulinas IgG 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 el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. Rara vez, se pueden desarrollar inhibidores después de los 100 primeros días de exposición.

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

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, con titulaciones bajas de inhibidores que estén presentes de forma transitoria o se mantienen bajos de manera constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe controlar de forma cuidadosa la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio adecuadas. 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, el tratamiento con factor VIII puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Pruebas de laboratorio de seguimiento

- Controlar la actividad del factor VIII en plasma mediante la realización de un ensayo de coagulación en una etapa validado para confirmar que se alcanzaron y se mantienen los niveles adecuados de factor VIII (Ver *“Posología y Modo de Administración”*).
- Controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Realizar el ensayo inhibidor de Bethesda para determinar si está presente el inhibidor del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista de ADYNOVATE, utilice unidades Bethesda (UB) para determinar los niveles de inhibidor.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgo:

No se dispone de datos con el uso de ADYNOVATE en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con el fármaco.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con ADYNOVATE.

Se desconoce si ADYNOVATE puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva.

En la población general de EE. UU., el riesgo basal estimado de defecto importante de nacimiento y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia

Resumen de riesgo:

No se dispone de información sobre la presencia de ADYNOVATE en la leche humana, el efecto sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de desarrollo y salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de ADYNOVATE para la madre y los posibles efectos adversos provenientes de ADYNOVATE o de la condición materna subyacente sobre el lactante.

Uso Pediátrico

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en 91 pacientes pediátricos previamente tratados de 1 a 18 años, quienes recibieron al menos 1 dosis de ADYNOVATE como parte de la rutina de profilaxis, tratamiento a demanda de episodios de sangrado, o manejo perioperatorio. Los pacientes adolescentes de 12 a 18 años (n=25), fueron reclutados para los estudios de eficacia y seguridad en adultos y adolescentes, y los pacientes menores a 12 años (n=66) fueron reclutados para los estudios pediátricos.

La seguridad y eficacia de ADYNOVATE en profilaxis de rutina y en los tratamientos de episodios de sangrado fueron comparables entre los niños y adultos (*ver “Estudios Clínicos”*).

Los estudios farmacocinéticos en niños (<12 años) han mostrado mayor clearance, una vida media más corta y menor recupero incremental del factor VIII comparado con los adultos. Debido que el clearance (basado en kg de peso corporal) ha demostrado ser mayor en niños (<12 años), pueden ser necesarios ajustes de la dosis o dosificación más frecuente basado en el peso corporal para esta población (*ver “Estudios clínicos”*).

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ADYNOVATE no incluyeron pacientes de 65 años o más.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1\%$ de los sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron cefaleas, diarreas, erupciones cutáneas, náuseas, mareos y urticaria.

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de ADYNOVATE se evaluó en 365 pacientes tratados previamente (PTPs) y pacientes no tratados previamente (PUPs) con hemofilia A grave (factor VIII menos del 1% de lo normal), que recibieron al menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios clínicos multicéntricos, prospectivos, abiertos y en 1 estudio clínico en curso. El número total de infusiones dentro de la base de datos de seguridad es 74487. La siguiente Tabla 6 enumera las reacciones adversas informadas durante los ensayos clínicos.

Tabla 6: Reacciones adversas informadas para ADYNOVATE

Clasificación MedDRA de sistema de órganos	Término preferido MedDRA	Número de sujetos n (%) (N = 365)
--	--------------------------	--------------------------------------

Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6,8%)
	Náuseas	8 (2,2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0,8%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	2 (0,5%)
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	41 (11,2%)
	Mareos	7 (1,9%)
Trastornos en piel y tejidos subcutáneos	Erupción cutánea	10 (2,7%)
	Urticaria	7 (1,9%)
	Erupción medicamentosa	1 (0,3%)
Trastornos vasculares	Rubor	1 (0,27%)
Exámenes complementarios	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0,5%)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la infusión	2 (0,5%)

^a El evento de hipersensibilidad fue un caso leve transitorio y no serio de erupción cutánea, presentado en un paciente de 2 años que previamente había desarrollado erupción cutánea con la administración de ADYNOVATE.

Se informaron dos casos de pancreatitis aguda en adultos, sin causa desencadenante identificada en uno de los casos, durante un estudio de extensión del ensayo clínico que evaluó 216 sujetos. La administración de ADYNOVATE continuó y ambos casos se resolvieron.

Inmunogenicidad

Se controlaron los sujetos de los ensayos clínicos para detectar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorizado que comparó diferentes regímenes de posología de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de bajo título del FVIII a 0,6 UB mientras recibía una dosis más frecuente de Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor de FVIII transitorio de título bajo (0,6BU). La repetición de la prueba no confirmó la presencia de inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión IgG e IgM contra el factor VIII, (PEG)-factor VIII PEGilado, PEG y proteína de ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos de ELISA validados. No se detectaron anticuerpos de unión emergentes del tratamiento, persistentes contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De 365 sujetos, treinta y seis sujetos en total mostraron anticuerpos preexistentes al factor VIII (n = 5), factor VIII PEG(n = 31) y/o PEG (n = 6) antes de la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que resultaron negativos en el screening desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n = 10), PEG-FVIII (n = 16) y/o PEG (N=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se han detectado en las subsecuentes visitas. Fueron observados resultados positivos para la unión de anticuerpos en 2 pacientes cuando se completaron los estudios o al punto de corte. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición a ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el estudio o fueron detectados al completar el estudio o en el punto de corte, no pudieron correlacionarse con deterioro en la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros farmacocinéticos. No se determinó una relación causal entre las reacciones adversas observadas y los anticuerpos de unión, excepto en un paciente donde no pudo ser descartada la relación causal en base a la información disponible. Ningún sujeto tuvo anticuerpos preexistentes o emergentes del tratamiento contra la proteína de CHO.

De un estudio en curso en pacientes <6 años sin tratamiento previo con hemofilia A grave, se informaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que son reactivos contra el factor VIII depende en buen grado de muchos factores, que incluyen: la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de toma de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra ADYNOVATE con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

ADYNOVATE se suministra en envases que constan de un vial de un solo uso que contiene nominalmente 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 y 3000 unidades internacionales (UI) de potencia de factor VIII, un vial de diluyente que contiene 2 o 5 ml de agua estéril para inyección, 1 sistema BAXJECT III, una jeringa Luer Lock de 10 ml, un equipo de infusión de mariposa con alas estéril de 25G, dos vendas y dos torundas con alcohol.

Los componentes no se fabrican con látex de caucho natural.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar los viales en su caja original y protegerlos de la exposición extrema a la luz. No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el envase o vial.

ADYNOVATE se puede conservar a temperatura ambiente que no exceda los 30°C por un período de hasta 3 meses que no exceda la fecha de vencimiento. Si se conserva a temperatura ambiente, escriba sobre el envase la fecha en que ADYNOVATE se retiró de la refrigeración. Después de la conservación a temperatura ambiente, no devolver el producto al refrigerador.

Después de la reconstitución, no refrigerar la solución. Utilice la solución reconstituida inmediatamente o dentro de las 3 horas después de la reconstitución. Desechar la solución restante.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.025

Elaborado por: Baxalta Manufacturing Sarl, Route de Pierre-a-Bot 111, Neuchatel, Suiza. Baxalta US Inc., 1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand Oaks, EEUU. Acondicionado por: Baxalta Belgium Manufacturing S.A., Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Bélgica. Baxalta US Inc., 1455 Lawrence Drive, Thousand Oaks, EEUU.

Importado y Comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Directora Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de última revisión: Dic-23 / Disposición N°: 11257/23

Ccbs/ccsi: 5.0