



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000663-21-1

VISTO el EX-1-47-2002-000663-21-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA ARGENTINA SOCIEDAD ANONIMA solicita la autorización de nuevo rotulo, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada

ADYNOVATE / FACTOR DE COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE PEGILADO, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.025.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma TAKEDA ARGENTINA SOCIEDAD ANONIMA los nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ADYNOVATE / FACTOR DE COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE PEGILADO, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.025.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Rotulo que consta en el Anexo IF-2022-10088112-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2022-10088000-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2022-10087828-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y rotulo, prospecto e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000663-21-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.03.09 13:49:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.09 13:49:11 -03:00

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo primario – vial producto

Factor de coagulación VIII Recombinante Pegilado

Baxalta Manufacturing Sarl, Neuchatel, Suiza

Lote:

Vto.:

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo primario – vial diluyente

Agua estéril para inyección – 2 ml o 5 ml

Elab.: Siegfried Hameln GmbH.

Lote:

Vto.:

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo primario – BLISTER 2 ml

ADYNOVATE®

FACTOR de COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE PEGILADO

Industria Suiza

Venta Bajo Receta

ADYNOVATE para solución inyectable reconstituida de 2 ml

Conservación: Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar
Conservar los viales en su caja original y protegerlos de la exposición extrema de la luz.

Contiene un vial de un solo uso que contiene nominalmente (aproximadamente) 250, 500, 750, 1000 o 1500 UI de potencia de factor VIII, un vial de diluyente que contiene 5 ml de agua para inyección estéril y un Dispositivo de Transferencia sin Aguja BAXJECT II Hi-Flow ó BAXJECT III. Los componentes no se fabrican con látex de caucho natural.

Lote:

Vto.:

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo primario- BLISTER 5 ml

ADYNOVATE®

FACTOR de COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE PEGILADO

Industria Suiza

Venta Bajo Receta

Polvo liofilizado para solución inyectable reconstituida de 5 ml

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.

Contiene un vial de un solo uso que contiene nominalmente (aproximadamente) 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 y 3000 UI de potencia de factor VIII, un vial de diluyente que contiene 5 ml de agua para inyección estéril y un Dispositivo de Transferencia sin Aguja BAXJECT II Hi-Flow ó BAXJECT III. Los componentes no se fabrican con látex de caucho natural.

Lote:

Vto.:

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo equipo de reconstitución

ADYNOVATE®

250 UI-500 UI- 750 UI- 1000 UI- 1500 UI- 2000 UI- 3000 UI

FACTOR de COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE PEGILADO

Para uso intravenoso después de la reconstitución solamente

ADYNOVATE® y diluyente preensamblados en sistema BAXJECT III

Modo de uso: Vea el prospecto

(Imágenes instructivas a modo ilustrativo)

Lote:

Vto.:

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo secundario – 2 ml

ADYNOVATE®
FACTOR de COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE PEGILADO
Polvo Liofilizado para Inyectable

Industria Suiza

Venta Bajo Receta

ADYNOVATE® para solución inyectable reconstituida de 2 ml

COMPOSICIÓN

Cada vial 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 de diluyente contiene:

Agua estéril para inyección -----2,00 ml

ADYNOVATE® y diluyentes preensamblados en sistema BAXJECT III

Presentación: cada envase contiene un vial de un solo uso que contiene nominalmente (aproximadamente) 250, 500, 750, 1000 y 1500 unidades internacionales (UI) de potencia de factor VIII, un vial de diluyente que contiene 2 ml de agua para inyección estéril y un Dispositivo de Transferencia sin Aguja BAXJECT II Hi-Flow ó BAXJECT III. 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 caducidad 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.

Proyecto de Rótulos

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.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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,

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

Lote:

Vto.:

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo secundario – 5 ml

ADYNOVATE®

FACTOR de COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE PEGILADO POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Industria Suiza

Venta Bajo Receta

ADYNOVATE para solución inyectable reconstituida de 5 ml

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene:

Principio activo:

Factor de Coagulación VIII
recombinante pegilado 250 UI 500 UI 750 UI 1000 UI 1500 UI 2000 UI y 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 de diluyente contiene:

Agua estéril para inyección -----5,00 ml

ADYNOVATE® y diluyentes preensamblados en sistema BAXJECT III

Presentación: cada envase contiene un vial de un solo uso que contiene nominalmente (aproximadamente) 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 y 3000 unidades internacionales (UI) de potencia de factor VIII, un vial de diluyente que contiene 5 ml de agua para inyección estéril y un Dispositivo de Transferencia sin Aguja BAXJECT II Hi-Flow ó BAXJECT III. 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 caducidad 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

Proyecto de Rótulos

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.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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,

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

Lote:

Vto.:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1-47-2002-000663-21-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.02 10:18:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.02 10:18:58 -03:00

Proyecto de Prospecto

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

Proyecto de Prospecto

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 FARMACOLOGICAS

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

Proyecto de Prospecto

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	\geq 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
V _{ss} [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	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; V_{ss}: volumen de distribución en el estado de equilibrio ajustado a peso corporal; C_{máx}: actividad máxima observada; T_{máx}: tiempo para alcanzar la concentración máxima.

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

Proyecto de Prospecto

^b PK individual con 12 muestras post-infusión.

^c T_{máx} 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 PTPs 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%) de 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

Proyecto de Prospecto

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. Requiere 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 del ADYNOVATE fue evaluada en un total de 73 PTPs 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

Proyecto de Prospecto

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.

Uno 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)

Proyecto de Prospecto

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

• Los pacientes varían en su farmacocinética (por ejemplo, el clearance, la vida media, la recuperación *in vivo*) y la respuesta clínica. Basar 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 definido, y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Hasta que el sangrado se resuelva
Importante sangrado gastrointestinal significativo, sangrado intracraneal, intraabdominal 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	Dosis única o repetir de acuerdo a la necesidad hasta

Proyecto de Prospecto

			Repetir luego de las 24 horas, si es necesario	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 II:**

Preparación y reconstitución:

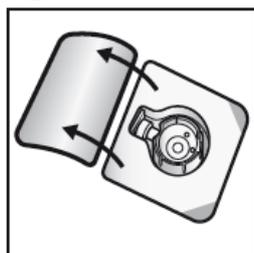
Preparación

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. Retire las tapas de plástico de los viales de ADYNOVATE y de diluyente.
3. Limpie los tapones de goma con una gasa estéril con alcohol y deje secar antes de su uso.
4. Abra el envase del dispositivo Hi-Flow BAXJECT II quitando la tapa, sin tocar el interior (Figura A). No retire el dispositivo del paquete.

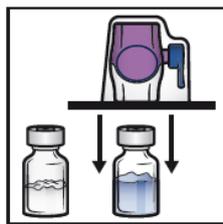
Figura A



5. Invierta el envase. Presione hacia abajo para insertar totalmente la punta de plástico a través del tapón del vial de diluyente (Figura B).

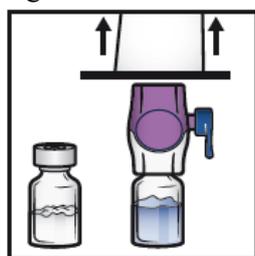
Figura B

Proyecto de Prospecto



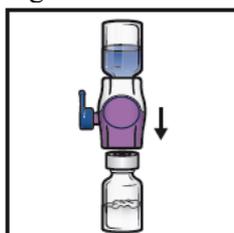
6. Tome el envase de Hi-Flow BAXJECT II por su extremo y retire el paquete fuera del dispositivo (Figura C). No retire la tapa azul del dispositivo Hi-Flow BAXJECT II. No toque la punta de plástico expuesta de color púrpura.

Figura C



7. Invierta el sistema de manera que el frasco de diluyente quede en la parte superior. Inserte rápidamente la punta de plástico de color púrpura completamente dentro del tapón del vial de ADYNOVATE empujando hacia abajo (Figura D). El vacío extraerá el diluyente hacia el vial de ADYNOVATE.

Figura D



8. Agite suavemente en remolino hasta que ADYNOVATE se disuelva por completo. No refrigere después de la reconstitución.

9. Si la dosis requiere más de un vial de ADYNOVATE, reconstituya cada vial utilizando los pasos anteriores. Utilice un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow diferente para reconstituir cada vial de ADYNOVATE y diluyente.

Administración

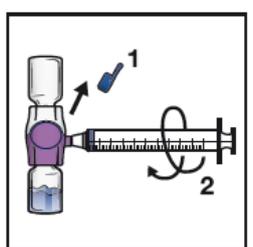
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilice si se observan partículas o decoloración.
-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

Pasos para la administración:

1. Retire la tapa azul del dispositivo Hi-Flow BAXJECT II. Conecte la jeringa al dispositivo Hi-Flow BAXJECT II (Figura E). Se recomienda el uso de una jeringa Luer-lock. No inyecte aire.

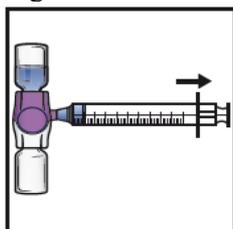
Proyecto de Prospecto

Figura E



2. Coloque el sistema boca abajo (con el vial de ADYNOVATE ahora en la parte superior). Extraiga el concentrado de factor hacia el interior la jeringa tirando hacia atrás del émbolo lentamente (Figura F).

Figura F



3. Si el paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE, el contenido de varios viales puede mezclarse en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; conecte una aguja adecuada.
5. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un período menor o igual a 5 minutos (velocidad de infusión máxima de 10 ml por min).

• 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.

Proyecto de Prospecto

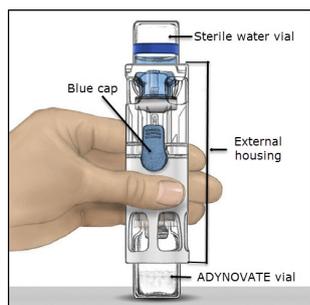


Figura A

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.

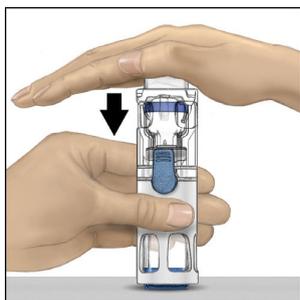


Figura B

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.

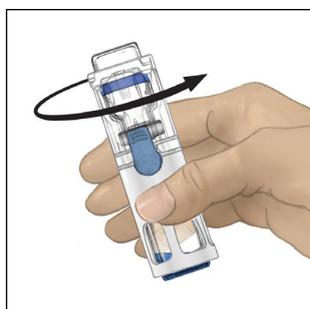


Figura C

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.

Proyecto de Prospecto

- Administre ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero no más tarde de 3 horas después de la reconstitución

Pasos para la administración:

1. Retire la tapa azul de la carcasa. Conecte la jeringa al sistema (Figura D). No inyecte aire.

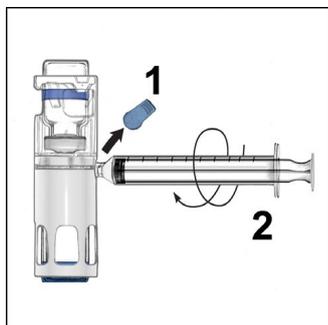


Figura D

2. Coloque el sistema boca abajo (con el vial de ADYNOVATE ahora en la parte superior). Extraiga la solución de ADYNOVATE hacia el interior de la jeringa tirando hacia atrás del émbolo lentamente (Figura E).

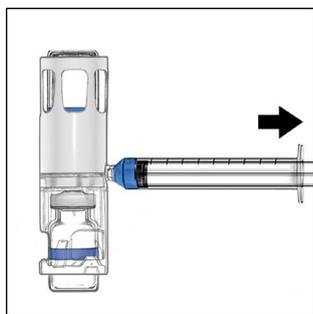


Figura E

3. Desconecte la jeringa; conecte una aguja adecuada e inyecte por vía intravenosa siguiendo las instrucciones. Si un paciente debe recibir más de un vial de ADYNOVATE independientemente del sistema de reconstitución provisto con el producto, el contenido puede ser mezclado dentro de la misma jeringa.
4. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un período menor o igual a 5 minutos (velocidad de infusión máxima de 10 ml por min).

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

Proyecto de Prospecto

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. Controlar a los pacientes con regularidad para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII mediante observaciones clínicas y ensayos de laboratorio. Realizar un ensayo que mida la concentración del inhibidor del factor VIII si el nivel plasmático de factor VIII no aumenta como se esperaba, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista.

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

Proyecto de Prospecto

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%)

Proyecto de Prospecto

^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

Proyecto de Prospecto

ANMAT: <http://www.anmat.gov.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 5 ml de agua estéril para inyección o 250, 500, 750, 1000 y 1500 unidades internacionales (UI) de potencia de factor VIII, un vial de diluyente que contiene 2 ml de agua estéril para inyección y un Dispositivo de Transferencia sin Aguja BAXJECT II Hi-Flow o BAXJECT III. 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:

Disposición N°:

Ccbs/ccsi: 5.0



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000663-21-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.02 10:18:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.02 10:18:50 -03:00

Proyecto de Información para el paciente

Información para el paciente

ADYNOVATE FACTOR de COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE PEGILADO POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Este prospecto resume información importante acerca de ADYNOVATE. Por favor léalo cuidadosamente antes de usar este medicamento. Esta información no reemplaza la consulta con su médico, y no incluye toda la información importante acerca de ADYNOVATE. Si tiene alguna pregunta después de leer esto, consulte a su médico.

¿Cuál es la información más importante que necesito saber sobre ADYNOVATE?

No intente hacerse auto infundirse a menos que su médico o centro de hemofilia le hayan enseñado cómo.

Debe seguir cuidadosamente las instrucciones de su médico con respecto a la dosis y programa para infundir ADYNOVATE para que su tratamiento funcione mejor para usted.

¿Qué es ADYNOVATE?

ADYNOVATE es un medicamento inyectable que se utiliza para ayudar a tratar y controlar el sangrado en niños y adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII). Su médico puede darle ADYNOVATE cuando se someta a una cirugía.

ADYNOVATE puede reducir el número de episodios de sangrado cuando se usa regularmente (profilaxis). ADYNOVATE no se usa para tratar la enfermedad de von Willebrand.

¿Quién no debería usar ADYNOVATE?

No debe usar ADYNOVATE si:

- Es alérgico a ratones o proteínas de hámster.
- Es alérgico a cualquier ingrediente de ADYNOVATE o ADVATE.

Informe a su médico si está embarazada o amamantando porque ADYNOVATE puede no ser adecuado para usted.

¿Cómo debo usar ADYNOVATE?

ADYNOVATE se administra directamente en el torrente sanguíneo.

Usted puede infundirse ADYNOVATE en un centro de tratamiento de hemofilia, en su centro de atención médica o en su hogar. Debe ser entrenado en cómo hacer infusiones por su médico o centro de tratamiento de hemofilia. Muchas personas con hemofilia A aprenden a infundirse ADYNOVATE por sí mismos o con la ayuda de un miembro de su familia.

Su médico le dirá la cantidad de ADYNOVATE que debe usar en función de su peso individual, nivel de actividad física, la severidad de su hemofilia A y de donde está sangrando.

El producto reconstituido (después de mezclar el producto seco con diluyente líquido) debe usarse dentro de las 3 horas y no puede ser almacenado o refrigerado. Deseche cualquier resto de ADYNOVATE que quede en el vial al final de su infusión según las indicaciones de su profesional de la salud.

Es posible que tenga que hacerse análisis de sangre después de recibir ADYNOVATE para asegurarse de que su nivel sanguíneo de factor VIII sea lo suficientemente alto como para coagular su sangre.

Proyecto de Información para el paciente

Llame a su médico de inmediato si su hemorragia no se detiene después de tomar ADYNOVATE.

¿Qué debería decirle a mi médico antes de usar ADYNOVATE?

Debe informar a su médico si usted:

- Tiene o ha tenido algún problema médico.
- Toma cualquier medicamento, incluidos los medicamentos con y sin receta, como suplementos o remedios a base de hierbas.
- Tiene alergias, incluso a ratones o hámsters.
- Está amamantando. No se sabe si ADYNOVATE pasa a su leche y si puede dañar a su bebé.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si ADYNOVATE puede dañar a su bebé por nacer.
- Le dijeron que tiene inhibidores del factor VIII (porque ADYNOVATE puede no funcionar para usted).

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ADYNOVATE?

Puede tener una reacción alérgica a ADYNOVATE.

Llame a su médico de inmediato y suspenda el tratamiento si tiene sarpullido o urticaria, picazón, opresión en la garganta, dolor u opresión en el pecho, dificultad para respirar, sensación de desmayo, mareos, náuseas o desmayos.

Los efectos adversos comunes de ADYNOVATE son dolor de cabeza, diarrea, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria. Informe a su médico sobre cualquier efecto adverso que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos adversos con ADYNOVATE. Puede preguntar a su médico para obtener información escrita para profesionales de la salud.

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 o consultar directamente 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.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

¿Cuáles son las dosis de ADYNOVATE?

ADYNOVATE con 2 o 5 ml de agua estéril para inyección en un sistema Baxject III viene en siete dosis diferentes: 250 Unidades Internacionales (UI), 500 IU, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI y 3000 UI.

Siempre verifique la fecha de vencimiento impresa en la caja. No use el producto después de la fecha de vencimiento impresa en la caja.

¿Cómo almaceno ADYNOVATE?

- No congelar.
- Almacenar a una temperatura refrigerada de 2° C a 8° C.
- Puede almacenar a temperatura ambiente que no exceda los 30° C por hasta 3 meses.
- Escriba la fecha en la caja cuando ADYNOVATE se retire de la refrigeración.
- Después del almacenamiento a temperatura ambiente, no devuelva el producto a la heladera.
- No utilizar más allá de la fecha de vencimiento impresa en el envase o vial.
- Guarde los viales en su caja original y protéjalos de una exposición extrema a la luz.

Proyecto de Información para el paciente

¿Qué más debería saber sobre ADYNOVATE y Hemofilia A?

Su cuerpo puede formar inhibidores del Factor VIII. Un inhibidor es parte del sistema de defensa normal del cuerpo. Si usted forma inhibidores, puede evitar que ADYNOVATE funcione correctamente. Consulte con su médico para asegurarse de que esté monitoreado cuidadosamente con análisis de sangre para el desarrollo de inhibidores del Factor VIII.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos a los enumerados aquí. No utilice ADYNOVATE para una condición para la cual no está prescrito. No comparta ADYNOVATE con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted.

Instrucciones de uso para el paciente

No intente hacerse una auto infusión a menos que su médico o centro de hemofilia le haya enseñado cómo hacerlo.

Las instrucciones paso a paso para reconstituir ADYNOVATE se encuentran al final de este prospecto.

Siga siempre las instrucciones específicas proporcionadas por su médico. Los pasos que se enumeran a continuación son instrucciones generales para usar ADYNOVATE. Si no está seguro de los procedimientos, llame a su médico antes de usar.

Llame a su médico de inmediato si no se controla el sangrado después de usar ADYNOVATE.

Su médico le recetará la dosis que debe tomar.

El producto reconstituido (después de mezclar el polvo con el diluyente) debe usarse dentro de las 3 horas y no puede almacenarse ni refrigerarse.

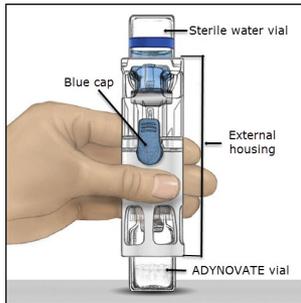
Es posible que su médico deba realizar análisis de sangre de vez en cuando.

Hable con su médico antes de viajar. Planee llevar suficiente ADYNOVATE para su tratamiento durante el período de viaje.

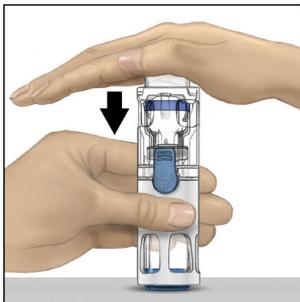
Deseche todos los materiales, incluido el producto ADYNOVATE reconstituido que haya sobrado, en un recipiente adecuado.

1. Prepare una superficie plana limpia y reúna todos los materiales que necesitará para la infusión.
 - Verifique la fecha de vencimiento y deje que ADYNOVATE alcance la temperatura ambiente.
 - Lávese las manos y póngase guantes limpios. Si se infunde en su casa, el uso de guantes es opcional.
2. Abra el envase de ADYNOVATE despegando la cubierta. Retire el ADYNOVATE del envase e inspeccione visualmente el contenido del producto y el vial del diluyente. El polvo de ADYNOVATE debe ser de color blanco a blanquecino y el diluyente no debe contener partículas. No usar si se ven decoloraciones o partículas.
3. Coloque el equipo de transferencia sobre una superficie plana con el vial de diluyente en la parte superior. El vial de diluyente tiene una franja azul.

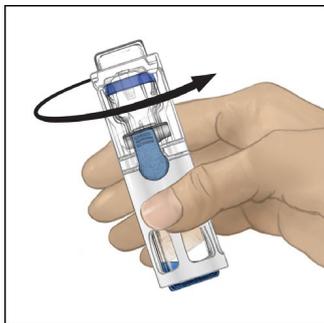
Proyecto de Información para el paciente



4. Sujete la carcasa conteniendo el vial de ADYNOVATE con una mano y presione firmemente el vial del diluyente con la otra mano hasta que el sistema se haya encastrado por completo y el diluyente fluya hacia el vial de polvo ADYNOVATE. Ambos viales se moverán dentro de la carcasa cuando se presionen. Si no ve la transferencia de diluyente al vial del producto, vuelva a presionar los viales para asegurarse de que estén completamente insertados. No quite la tapa azul hasta que se le indique en un paso posterior.

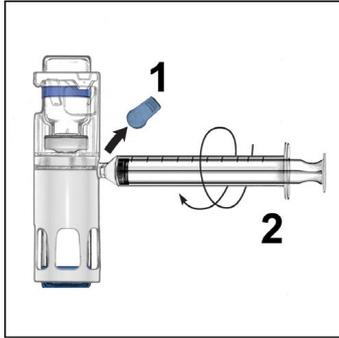


5. Haga girar suavemente hasta que el polvo esté completamente disuelto. No agitar. No refrigerar después de la reconstitución. Inspeccione la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar partículas y decoloración antes de la administración. La solución final debe ser transparente e incolora. No use la solución y notifique a su médico de inmediato si se observan partículas o decoloración.

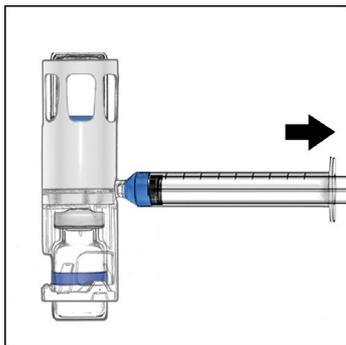


6. Retire la tapa azul de la carcasa y conecte la jeringa. Tenga cuidado de no inyectar aire a la solución de ADYNOVATE.

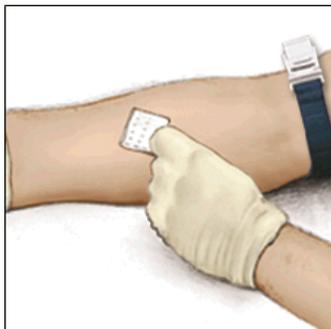
Proyecto de Información para el paciente



7. Dé vuelta el sistema dejando el vial con la solución de ADYNOVATE ahora en la parte superior. Extraiga la solución de ADYNOVATE hacia el interior de la jeringa tirando hacia atrás el émbolo lentamente. Si la solución no se introduce en la jeringa, asegúrese de que ambos viales estén presionados firmemente. Si está utilizando más de un vial de ADYNOVATE, se pueden mezclar en una jeringa de tamaño apropiado.

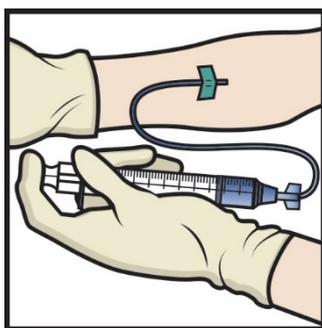


8. Desconecte la jeringa del sistema. Conecte la aguja de infusión a la jeringa usando un equipo de infusión mariposa, si está disponible. Apunte la aguja hacia arriba y elimine las burbujas de aire golpeando suavemente la jeringa con el dedo y, lentamente y con cuidado, saque el aire de la jeringa y la aguja.
9. Hágase un torniquete y prepare el sitio de inyección limpiando bien la piel con un algodón con alcohol (u otra solución adecuada sugerida por su médico o centro de hemofilia).



10. Inserte la aguja en la vena y retire el torniquete. Infundir lentamente el ADYNOVATE. No infundir más de 10 ml por minuto.

Proyecto de Información para el paciente



11. Extraiga la aguja de la vena y use una gasa estéril para presionar el lugar de la infusión durante varios minutos.
12. Retire la etiqueta despegable del envase de ADYNOVATE y colóquela en su libro de registro.
En caso de tener que limpiar sangre derramada, prepare una mezcla de 1 parte de lavandina y 9 partes de agua o limpie con agua y jabón, o use cualquier solución desinfectante para el hogar.
13. No vuelva a tapar la aguja. Coloque la aguja, la jeringa y el sistema ADYNOVATE en un recipiente apropiado para materiales punzantes. No deseche estos suministros en la basura de su casa.

Importante: Comuníquese con su médico o con el centro de tratamiento de hemofilia si tiene algún problema.

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, 2000, Suiza o Baxalta US Inc., 1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand Oaks, CA 91320, EEUU. Acondicionado por: Baxalta Belgium Manufacturing S.A., Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Bélgica o 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:

Disposición N°:

Ccbs/ccsi: 5.0



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000663-21-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.02 10:18:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.02 10:18:36 -03:00