



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

**ADYNOVATE®**

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Rurioctocog alfa pegol

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

#### Forma Farmacéutica

Solución

#### FÓRMULA

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

	250 UI	500 UI	1000 UI	2000 UI	250 UI	500 UI	1000 UI
<i>Rurioctocog alfa pegol</i>	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS
<i>Excipiente</i>							

Factor VIII de la coagulación humana de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO), conjugado con polietilenglicol (PEG).

*El frasco ampula con diluyente contiene:*

	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL	2 mL	2 mL	2 mL
<i>Agua estéril para uso inyectable</i>							



### 4. INDICACIONES TERAPEUTICAS

ADYNOVATE® está indicado en niños y adultos con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para:

- Tratamiento bajo demanda y control de episodios hemorrágicos.
- Manejo perioperatorio.
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos.

ADYNOVATE® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

ADYNOVATE®, Rurioctocog alfa pegol, está formulado como un polvo liofilizado blanco a blanquecino estéril, no pirógeno, para la reconstitución de la inyección intravenosa. El producto se suministra en frascos de solo uso que contienen potencias nominales (aproximadas) de 250, 500, 1000, o 2000 Unidades Internacionales. (UI). Cada frasco de ADYNOVATE® está marcado con la actividad real del factor VIII en UI determinada mediante un ensayo de coagulación en una etapa, utilizando un material



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

de referencia calibrado según un estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (WHO) para concentrados del factor VIII. Una UI, tal como se define en la norma de la WHO para el factor VIII de la coagulación sanguínea, es aproximadamente igual al nivel de actividad del factor VIII que se encuentra en 1 mL de plasma humano fresco combinado.

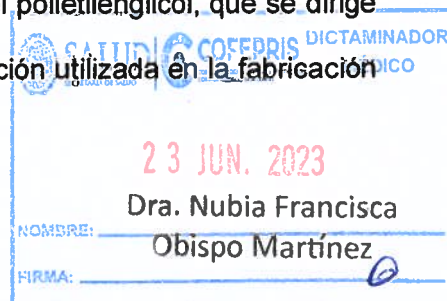
Cuando se reconstituye con 2 ml o 5 ml de agua estéril para inyección, la solución final contiene los siguientes excipientes y estabilizadores en cantidades específicas por mL de producto reconstituido:

Estabilizador y excipiente	2 mL Reconstitución (para 250, 500, 1000 UI) Objetivo (por mL)	5 mL Reconstitución (para 2000 UI) Objetivo (por mL)
Tris (hidroximetil) aminometano	3.05 mg	1.22 mg
Cloruro de Calcio	0.60 mg	0.24 mg
Manitol	80 mg	32 mg
Cloruro de Sodio	13.15 mg	5.26 mg
Dihidrato de trehalosa	20 mg	8 mg
Glutation	0.2 mg	0.08 mg
Histidina	3.90 mg	1.56 mg
Polisorbato 80	0.25 mg	0.10 mg

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

ADYNOVATE® es un factor de coagulación humano recombinante de longitud completa VIII (2.332 aminoácidos con un peso molecular (MW) de 280 kDa) conjugado covalentemente con una o más moléculas de polietilenglicol (PM 20 kDa). La actividad terapéutica de ADYNOVATE® se deriva de su sustancia fármaco original, ADVATE® (octocog alfa), que se produce mediante tecnología de ADN recombinante de la línea celular CHO (células de ovario de hámster chino por sus siglas en inglés). ADVATE® se purifica a partir 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 del medio. El proceso de producción incluye un paso de tratamiento de inactivación viral con solvente-detergente. La molécula ADVATE® 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 utilizada en la fabricación de ADYNOVATE® no usan aditivos de origen humano o animal.





## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### 5.1 Mecanismo de Acción

ADYNOVATE®, una forma PEGilada del octocog alfa (ADVATE®), reemplaza temporalmente el factor VIII de coagulación faltante necesario para la hemostasia efectiva en pacientes con hemofilia A congénita. ADYNOVATE® exhibe una vida media terminal extendida a través de la pegilación de la molécula original, ADVATE®, que reduce la unión al receptor fisiológico de aclaramiento del factor VIII (LRP1).

### 5.2 Farmacodinamia

La hemofilia A es un trastorno caracterizado por una deficiencia del factor VIII de la coagulación funcional, que da como resultado un tiempo prolongado de coagulación del plasma del paciente, medido por el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). El tratamiento con ADYNOVATE® normaliza el TTPa durante el período de dosificación efectivo. La administración de ADYNOVATE® aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII y puede corregir temporalmente el defecto de la coagulación en pacientes con hemofilia A.

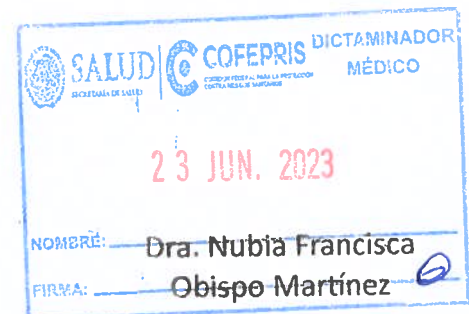
### 5.3 Farmacocinética

La farmacocinética (PK por sus siglas en inglés) de ADYNOVATE® se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, donde se comparó con ADVATE en 26 sujetos antes del inicio del tratamiento profiláctico con ADYNOVATE® y en 22 sujetos después de 6 meses de tratamiento con ADYNOVATE®. Se utilizó una sola dosis de 45 UI/kg para ambos productos. Los parámetros PK, como se muestra en la Tabla 1, se basaron en la actividad del factor VIII de la coagulación plasmática medida por el ensayo de coagulación en una etapa y se presentan por grupos de edad.

La recuperación incremental fue comparable entre ambos productos. Los parámetros farmacocinéticos determinados después de 6 meses de tratamiento profiláctico con ADYNOVATE® fueron consistentes con las estimaciones iniciales del parámetro.

#### Farmacocinética Pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de 39 sujetos <18 años de edad (análisis por intención de tratar) están disponibles para 14 niños (2 a <6 años), 17 niños mayores (6 a <12 años) y 8 adolescentes (12 a < 18 años de edad), como se muestra en la Tabla 1. El aclaramiento promedio (basado en el peso corporal) de ADYNOVATE® fue más alto y la vida media más baja en niños <12 años de edad que en adultos. Se puede requerir un ajuste de dosis en niños <12 años de edad.





## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Tabla 1: Parámetros Farmacocinéticos  
(Media Aritmética ± DE)**

Parámetros PK	Pediátricos (PK poblacional con muestreo <sup>a</sup> )		Adultos y Adolescentes (PK individual con muestreo completo <sup>b</sup> )	
	< 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 ± 2.43	12.4 ± 1.67	13.43 ± 4.05	14.69 ± 3.79
MRT [h]	17.0 ± 3.50	17.8 ± 2.42	17.96 ± 5.49	20.27 ± 5.23
CL [mL/(kg·h)]	3.53 ± 1.29	3.11 ± 0.76	3.87 ± 3.31 (2.73 ± 0.93) <sup>d</sup>	2.27 ± 0.84
Recuperación Incremental [(UI/dL)/(UI/kg)]	(1.89 ± 0.49)	(1.95 ± 0.47)	2.12 ± 0.60	2.66 ± 0.68
AUC <sub>0-Inf</sub> [UI·h/dL]	1947 ± 758	2012 ± 493	1642 ± 752	2264 ± 729
V <sub>ss</sub> [dL/kg]	0.56 ± 0.12	0.54 ± 0.09	0.56 ± 0.18	0.43 ± 0.11
C <sub>max</sub> [UI/dL]	(115 ± 30)	(115 ± 33)	95 ± 25	122 ± 29
T <sub>max</sub> [h]	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	0.26 ± 0.10	0.46 ± 0.29

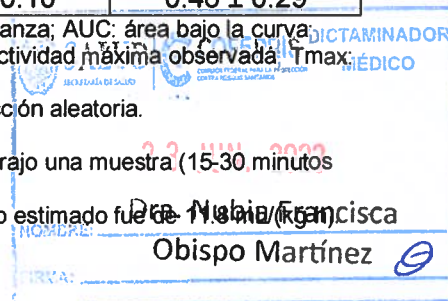
Abreviaturas: MRT: tiempo de residencia medio; CL: aclaramiento; CI: intervalo de confianza; AUC: área bajo la curva; V<sub>ss</sub>: volumen de distribución en estado estacionario ajustado al peso corporal; C<sub>max</sub>: actividad máxima observada; T<sub>max</sub>: tiempo para alcanzar la concentración máxima. DE: Desviación estándar

<sup>a</sup>Modelo PK poblacional con 3 muestras post-infusión basado en un programa de extracción aleatoria.

<sup>b</sup> PK individual con 12 muestras post-infusión.

<sup>c</sup> No se pudo calcular la T<sub>max</sub> para los sujetos del estudio pediátrico, ya que sólo se extrajo una muestra (15-30 minutos después de la infusión) en las primeras 3 horas de la infusión.

<sup>d</sup> La media estimada y la DE calculada no incluyen a un sujeto cuyo aclaramiento estimado fue de 2.78 mL/(kg·h). La mediana incluyendo a todos los sujetos es de 2.78 mL/(kg·h).



### 5.4 Uso Pediátrico

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en 91 pacientes pediátricos, previamente tratados, de 1 año a <18 años que recibieron al menos una dosis de ADYNOVATE® como parte de la profilaxis de rutina, el tratamiento bajo demanda de episodios de hemorragia o el tratamiento perioperatorio. Los sujetos adolescentes de 12 a <18 (n = 25) se inscribieron en el ensayo de seguridad y eficacia de adultos y adolescentes, y los sujetos <12 años de edad (n = 66) se inscribieron en un ensayo pediátrico. La seguridad y eficacia de ADYNOVATE® en la profilaxis de rutina y el tratamiento de episodios hemorrágicos fueron comparables entre niños y adultos.

Los estudios farmacocinéticos en niños (<12 años) han demostrado una mayor depuración, una vida media más corta y una menor recuperación incremental del factor VIII en comparación con los adultos. Debido a que se ha demostrado que el aclaramiento (basado en kg de peso corporal) es mayor en niños (<12 años), puede ser necesario un ajuste de la dosis o una dosificación más frecuente con base en el peso corporal por kg en esta población.

### 5.5 Uso Geriátrico

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

#### *Ensayo clínico original de seguridad y eficacia*

La seguridad, eficacia y PK de ADYNOVATE® se evaluaron en un ensayo clínico multicéntrico, abierto, prospectivo, no aleatorizado, de dos brazos, que comparó la eficacia de un régimen de



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

tratamiento profiláctico dos veces por semana con el tratamiento bajo demanda y determinó la eficacia hemostática en el tratamiento de episodios de sangrado. Un total de 137 pacientes tratados previamente (PTP) masculinos (12 a 65 años de edad) con hemofilia A grave recibieron al menos una infusión con ADYNOVATE®. Veinticinco de los 137 sujetos eran adolescentes (12 años a menos de 18 años de edad).

Los sujetos recibieron tratamiento profiláctico (n = 120) con ADYNOVATE® a una dosis de 40-50 UI por kg dos veces por semana o tratamiento bajo demanda (n = 17) con ADYNOVATE® a una dosis de 10-60 UI por kg para un periodo de 6 meses. La dosis media (SD) por infusión de profilaxis fue de 44,4 (3,9) UI por kg con un intervalo de dosificación medio de 3,6 días. Hubo 91 de 98 (93%) sujetos previamente tratados profilácticamente antes de la inclusión, que experimentaron una reducción en la frecuencia de dosificación durante la profilaxis de rutina en el ensayo, con una reducción media del 33,7% (aproximadamente un día más entre dosis). Ciento dieciocho de 120 (98%) sujetos con profilaxis permanecieron en el régimen recomendado inicial sin ajuste de dosis, y 2 sujetos aumentaron su dosis a 60 UI/ kg durante la profilaxis debido a hemorragia en las articulaciones objetivo.

### Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

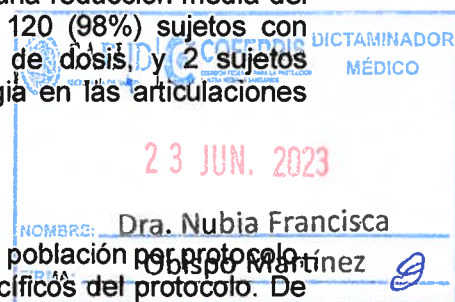
Un total de 518 episodios de hemorragia se trataron con ADYNOVATE® en la población por protocolo, es decir, se dosificaron de acuerdo con los requisitos de dosificación específicos del protocolo. De estos, 361 episodios de sangrado (n = 17 sujetos) ocurrieron en el brazo bajo demanda y 157 (n = 61 sujetos) ocurrieron en el brazo de profilaxis. La mediana de la dosis por infusión para tratar todos los episodios de hemorragia en la población por protocolo fue de 29 (Q1: 20.0; Q3: 39.2) UI por kg. La dosis mediana por infusión para tratar un episodio de hemorragia menor, moderada o grave/mayor en la población por protocolo fue 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 hemorragia se trataron con ADYNOVATE® en la población tratada, que fue idéntico al conjunto de análisis de seguridad de los sujetos asignados a profilaxis de rutina o tratamiento bajo demanda con ADYNOVATE® y que recibieron al menos una dosis del producto. De estos, 361 episodios de hemorragia (n = 17 sujetos) ocurrieron en el brazo bajo demanda y 230 episodios de hemorragia (n = 75 sujetos) ocurrieron en el grupo de profilaxis de rutina. La eficacia en el control de los episodios hemorrágicos se resume en la Tabla 2.

**Tabla 2: Resumen de la eficacia en el control de episodios de hemorragia (población tratada)**

Etiología del Episodio de Hemorragia		Todos	Articular	No Articular
Número de hemorragias tratadas		591	455	136
Número de infusiones para tratar los episodios de hemorragia	1 infusiones:	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 tratar los episodios de hemorragia *	Excelente o bueno	95.3%	95.8%	93.4%

\* Excelente definido como alivio completo del dolor y signos objetivos de cese de la hemorragia; Bueno definido como





## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

alivio definitivo del dolor y / o mejora en los signos de hemorragia; Justo se define como un alivio probable y / o leve del dolor y una leve mejoría en los signos de hemorragia después de una sola infusión. Se requiere más de 1 infusión para una resolución completa; Ninguno definido como ninguna mejora o condición empeorada.

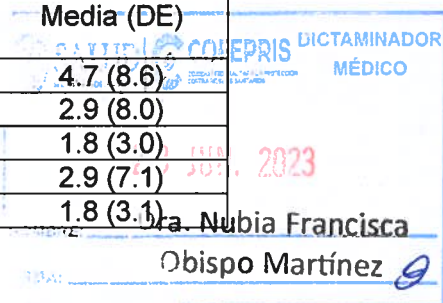
### Profilaxis de Rutina

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

**Tabla 3: Tasa anualizada de sangrado por tratamiento para  $\geq 12$  años de edad (Población tratada)**

Etiología del Episodio de Hemorragia	Tratamiento a Demanda		Tratamiento profiláctico	
	Mediana	Media (DE)*	Mediana	Media (DE)
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)

\*DE=Desviación estándar



En la población tratada, la mediana [media] de ABR para los 23 adolescentes con edades entre 12 y <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 18 años y más. Se observó una reducción en ABR entre los brazos de tratamiento independientemente de los subgrupos de referencia examinados, incluida la edad, la presencia o la ausencia de articulaciones objetivo y el régimen de tratamiento previo al ensayo. La mayoría de los episodios de hemorragia durante la profilaxis (95%) fueron menores ó/moderados. Cuarenta y cinco de 120 sujetos (38%) no experimentaron episodios de hemorragia y 68 de 120 sujetos (57%) no experimentaron episodios de hemorragia articular en el brazo de profilaxis. De aquellos sujetos que cumplían con el régimen (población por protocolo), 40 de 101 sujetos (40%) no experimentaron episodios de hemorragia. Todos los sujetos en el brazo bajo demanda experimentaron un episodio de hemorragia, que incluyó un episodio de hemorragia articular.

### Ensayo clínico de profilaxis de rutina en pacientes pediátricos (<12 años de edad)

La seguridad y eficacia de ADYNOVATE® se evaluó en un total de 73 PTP pediátricos con hemofilia A grave, de los cuales 66 sujetos recibieron dosis (32 sujetos de <6 años y 34 sujetos de 6 a <12 años) en un ensayo clínico pediátrico separado. El régimen profiláctico fue de 40 a 60 UI/kg de ADYNOVATE® dos veces por semana, con una dosis media (DE) de 51.1 UI/kg (5.5). La mediana [media] de ABR global fue 2,0 [3,61] para los 66 sujetos en la población tratada y la mediana [media] ABR para episodios de hemorragia espontánea y articular fueron ambos 0 [1,18 y 1,12, respectivamente]. De los 66 sujetos tratados profilácticamente, 25 (38%) no experimentaron



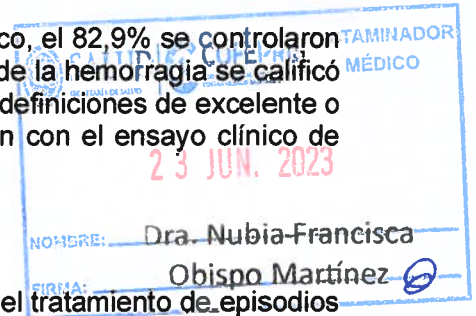
## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

episodios de hemorragia, 44 (67%) no experimentaron episodios de hemorragia espontánea y 48 (73%) no experimentaron episodios de hemorragia articular.

De los 70 episodios hemorrágicos observados durante el ensayo pediátrico, el 82,9% se controlaron con 1 infusión y el 91,4% se controlaron con 1 o 2 infusiones. El control de la hemorragia se calificó como excelente o bueno en 63 de 70 (90%) episodios de sangrado. Las definiciones de excelente o bueno en el ensayo clínico pediátrico no se modificaron en comparación con el ensayo clínico de profilaxis realizado anteriormente en adolescentes y adultos.

### Tratamiento profiláctico a largo plazo en sujetos pediátricos y adultos

La seguridad y eficacia a largo plazo de ADYNOVATE® en la profilaxis y el tratamiento de episodios hemorrágicos se evaluó en 216 PTP pediátricos y adultos con hemofilia A grave que habían participado previamente en otros estudios de ADYNOVATE® o que no conocían ADYNOVATE®. En la población tratada, los sujetos recibieron un régimen de dosis fija dos veces por semana de 40 a 50 UI/kg si tenían  $\geq 12$  años de edad o de 40 a 60 UI/kg si tenían  $< 12$  años de edad. La dosis se ajustó hasta 80 UI/kg dos veces por semana si se requería para mantener los niveles de FVIII a través de  $> 1\%$ . Los sujetos que optaron por un régimen profiláctico personalizado (adaptado a la farmacocinética) recibieron dosis de hasta 80 UI/kg por infusión que tenían como objetivo niveles de FVIII de  $\geq 3\%$  al menos dos veces por semana. Los sujetos de edad  $\geq 12$  años con un régimen de dos veces a la semana que tuvieran cero hemorragias espontáneas durante un período consecutivo de 6 meses podían cambiar a la profilaxis de dosis fija cada 5 días. Si estos sujetos seguían teniendo cero hemorragias espontáneas durante otros 6 meses, podían optar a una dosis cada 7 días. En general, la exposición fue a largo plazo con una media (DE) de 195,4 (101,57) días de exposición profiláctica (DEPs) por sujeto. En la tabla 4 se presenta el ABR por régimen profiláctico, lugar de la hemorragia y etiología.



**Tabla 4: Tasa anualizada de sangrado (ABR) por régimen profiláctico (población ITT)**

Etiología de la hemorragia	Dos veces a la semana (N=186)	Cada 5 días (N=56)	Cada 7 días (N=15)	PK- a la medida <sup>a</sup> (N=25)
	Media [Estimación puntual - Intervalo de confianza del 95%]			
General	2.2 [1.85 - 2.69]	2.1 [1.54 - 2.86]	2.7 [1.44 - 5.20]	2.6 [1.70 - 4.08]
Articular	1.2 [0.96 - 1.58]	1.1 [0.81 - 1.55]	2.0 [0.90 - 4.62]	1.4 [0.91 - 2.17]
No Articular	1.0 [0.77 - 1.21]	1.0 [0.60 - 1.55]	0.8 [0.41 - 1.51]	1.2 [0.65 - 2.10]
Espontáneo	1.2 [0.92 - 1.56]	1.3 [0.87 - 2.01]	1.8 [0.78 - 4.06]	1.0 [0.54 - 1.71]
Traumático	1.0 [0.83 - 1.28]	0.7 [0.45 - 0.99]	0.9 [0.41 - 1.91]	1.6 [1.03 - 2.50]

*Estimaciones puntuales e intervalos de confianza del 95% obtenidos a partir de un modelo lineal generalizado que ajusta una distribución binomial negativa con función de enlace logarítmica.  
Los sujetos que reciben dosis en regímenes múltiples se incluyen en los resúmenes para regímenes múltiples.  
N = Número de sujetos incluidos en el análisis  
<sup>a</sup> Actividad del Factor VIII objetivo a niveles  $\geq 3\%$  del normal*



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

La eficacia hemostática a largo plazo se evaluó en 910 episodios de hemorragia tratados con ADYNOVATE® y fue calificada como excelente o buena en el 88,5% de los episodios de hemorragia. En todas las categorías de edad y tanto en el régimen de dosis fija como en el de dosis adaptada a la PK, más del 85% de los tratamientos de hemorragias se calificaron de excelentes o buenos. La mayoría de los episodios de hemorragia se trataron con una (74,0%) o dos (15,4%) infusiones. En general, durante la exposición a largo plazo con una media (DE) de 195,4 (101,57) DEPs por sujeto (mediana de 208,5 DEPs), el 16,7% (36/216) de los sujetos no tuvo ningún episodio de hemorragia durante este período prolongado.

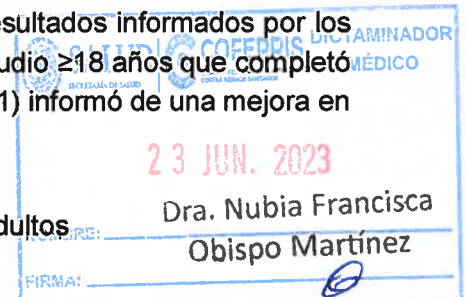
La eficacia hemostática del tratamiento a largo plazo se reflejó en los resultados informados por los pacientes (Patient Reported Outcome o PRO). Entre la población del estudio  $\geq 18$  años que completó el cuestionario Haemo-SYM al inicio y al final del estudio, el 56,8% (46/81) informó de una mejora en la puntuación total de Haemo-SYM (valor  $p = 0,0006$ ).

Ensayo clínico PROPEL de profilaxis personalizada en adolescentes y adultos

La seguridad y eficacia de ADYNOVATE® se evaluó en un estudio multicéntrico prospectivo, aleatorizado y abierto en 121 (115 aleatorizados) adolescentes (12-18 años) y adultos con hemofilia A grave durante un periodo de tratamiento de 12 meses. El estudio comparó dos regímenes de dosificación profiláctica guiada por PK de ADYNOVATE® que se dirigía a niveles de Factor VIII de 1-3% dosificados dos veces por semana (N=57) o 8-12% dosificados cada dos días (N=58), evaluando las proporciones de sujetos que alcanzaron un ABR total de 0 en el segundo período de estudio de 6 meses.

Las dosis profilácticas medias administradas en los brazos del 1-3% y del 8-12% fueron de 3.866,1 UI/kg al año [media (DE) de infusiones/semana = 2,3 (0,58)] y 7.532,8 UI/kg al año [media (DE) de infusiones/semana = 3,6 (1,18)], respectivamente. Tras el ajuste de la dosis durante el primer período de 6 meses de profilaxis, la mediana de los niveles valle en el segundo período de 6 meses (basada en el ensayo de coagulación de una etapa y calculada hasta el final del intervalo de infusión previsto) osciló entre 2,10 UI/dL y 3,00 UI/dL en la rama de nivel intermedio del 1-3% y de 10,70 UI/dL a 11,70 UI/dL en la rama de nivel intermedio del 8-12%, lo que demuestra que la dosificación en los 2 regímenes de profilaxis fue generalmente adecuada para alcanzar y mantener los niveles intermedios de FVIII deseados.

Aunque no se alcanzó el criterio de valoración primario, la proporción de sujetos en la población de pacientes ITT que tuvieron un ABR total de 0 durante el segundo período de 6 meses fue mayor en el brazo del nivel mínimo del 8-12% (62%; IC 95%=49% a 75%) que en el brazo del nivel mínimo del 1-3% (42%; IC 95%=29% a 55%) con un valor  $p$  de 0,0545. En la población por protocolo de sujetos que completaron los segundos 6 meses de tratamiento profiláctico y no tuvieron desviaciones importantes del protocolo que afectaran a los resultados del estudio, la diferencia entre las proporciones de sujetos con un ABR total de 0 fue significativa, favoreciendo al brazo de nivel mínimo







## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

del 8-12% con una estimación puntual (IC del 95%) de 2,423 (0,463; 4,383) y un valor p de 0,0154. En la tabla 5 se presentan las proporciones de los sujetos aleatorizados con tasas de hemorragias articulares totales, espontáneas y espontáneas anualizadas (AJBR) de 0 durante el segundo período de estudio de 6 meses.

<b>Tabla 5: Tasa anualizada de sangrado (ABR) de 0, segundo período de estudio de 6 meses</b>			
	<b>Proporción de sujetos sin hemorragias en 6 meses [Estimación puntual - Intervalo de confianza del 95%]</b>		
	<b>Población ITT</b>		
	<b>1-3% Nivel de depresión (N=57)</b>	<b>8-12% Nivel de depresión (N=58)</b>	
<b>Total ABR de 0</b>	0.421 [0.292; 0.549]	0.621 [0.491; 0.750]	
<b>Espontáneo ABR de 0</b>	0.596 [0.469; 0.724]	0.760 [0.645; 0.875]	
<b>Espontáneo AJBR de 0</b>	0.649 [0.525; 0.773]	0.850 [0.753; 0.947]	
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. Tasa anualizada de sangrado determinada dividiendo el número de hemorragias por el periodo de observación en años.</i>			
	<b>Proporción de sujetos sin hemorragias en 6 meses [Estimación puntual- Intervalo de confianza del 95%]</b>		
	<b>Por población de protocolo</b>		
	<b>1-3% Nivel de depresión (N=52)</b>	<b>8-12% Nivel de depresión (N=43)</b>	
<b>Total ABR de 0</b>	0.404 [0.270; 0.549]	0.674 [0.515; 0.809]	
<b>Espontáneo ABR de 0</b>	0.596 [0.451; 0.730]	0.814 [0.666; 0.916]	
<b>Espontáneo AJBR de 0</b>	0.654 [0.509; 0.780]	0.907 [0.779; 0.974]	
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular Población según el protocolo = todos los sujetos que completaron los segundos 6 meses de tratamiento profiláctico y no tuvieron desviaciones importantes del protocolo que afectaran a los resultados del estudio. Tasa anualizada de sangrado determinada dividiendo el número de hemorragias por el periodo de observación en años.</i>			

CCFEPRIS  
DICTAMINADOR  
MÉDICO  
3 JUN. 2023  
NOMBRE: Dra. Nubia Francisca  
Bispo Martínez

En la tabla 6 se presentan los ABR totales, los ABR espontáneos y los AJBR espontáneos durante el segundo período de estudio de 6 meses.

<b>Tabla 6: Tasa anualizada de sangrado (ABR) Segundo período de estudio de 6 meses</b>				
	<b>(Población ITT)</b>			
	<b>1-3% Nivel de depresión (N=57)</b>		<b>8-12% Nivel de depresión (N=53)</b>	
	<b>Mediana</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media (DE)</b>
<b>Total ABR</b>	2.0	3.6 (7.5)	0.0	1.6 (3.4)
<b>Espontáneo ABR</b>	0.0	2.5 (6.6)	0.0	0.7 (1.7)
<b>Espontáneo AJBR</b>	0.0	2.0 (6.4)	0.0	0.5 (1.7)
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. Tasa anualizada de sangrado determinada dividiendo el número de hemorragias por el periodo de observación en años.</i>				
	<b>Por población de protocolo</b>			
	<b>1-3% Nivel de depresión (N=52)</b>		<b>8-12% Nivel de depresión (N=43)</b>	
	<b>Mediana</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media (DE)</b>
<b>Total ABR</b>	2.0	2.4 (3.2)	0.0	2.1 (4.2)
<b>Espontáneo ABR</b>	0.0	1.6 (2.6)	0.0	0.8 (2.4)
<b>Espontáneo AJBR</b>	0.0	1.0 (1.8)	0.0	0.7 (2.2)



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. DE=Desviación Estándar  
Población según el protocolo = todos los sujetos que completaron los segundos 6 meses de tratamiento profiláctico y no  
tuvieron desviaciones importantes del protocolo que afectaran a los resultados del estudio.  
Tasa anualizada de sangrado determinada dividiendo el número de hemorragias por el periodo de observación en años.

Un total de 242 episodios de hemorragia en 66 sujetos fueron tratados con ADYNOVATE®; 155 hemorragias en 40 sujetos en el brazo del nivel mínimo del 1-3% y 87 hemorragias en 26 sujetos en el brazo del nivel mínimo del 8-12%. La mayoría de las hemorragias (86,0%, 208/242) se trataron con 1 o 2 infusiones; y el tratamiento de la hemorragia en el momento de la resolución del episodio hemorrágico se calificó como excelente o bueno en el 84,7% (205/242) de las hemorragias.

La eficacia hemostática en la prevención y el tratamiento de las hemorragias se reflejó en los resultados comunicados por los pacientes, con mejoras entre el inicio y la finalización del estudio en la puntuación del componente físico del Short Form-36 administrado a los sujetos  $\geq 14$  años de edad, y en las puntuaciones de gravedad de la hemorragia y del dolor del Haemo-SYM administradas a los sujetos  $\geq 18$  años de edad.

### Manejo perioperatorio de Ensayos Clínicos

Se realizaron un total de 26 procedimientos, 21 mayores y 5 menores, en 21 sujetos únicos de entre 16 y 61 años de edad. Las 21 cirugías mayores comprendían 14 ortopédicas (3 prótesis de rodilla, 1 prótesis de cadera, 1 revisión de prótesis de cadera, 3 sinovectomías artroscópicas, 1 extirpación de quiste del codo, 1 extracción de aguja del codo, 3 cirugías aloplásticas de rodilla y 1 reconstrucción del tendón de Aquiles) y 7 procedimientos no ortopédicos (5 dentales, 1 cardiovascular y 1 abdominal). Las 5 cirugías menores comprendían 2 procedimientos dermatológicos, 1 ortopédico y 1 dental, y 1 sinovectomía por radio. La dosis de carga preoperatoria osciló entre 36 UI/kg y 99 UI/kg (mediana: 60 UI/kg) y la dosis postoperatoria total osciló entre 23 UI/kg y 769 UI/kg (mediana: 183 UI/kg). La dosis total mediana para las cirugías ortopédicas mayores fue de 629 UI/kg (rango: 464-1457 UI/kg, la dosis total mediana para las cirugías mayores no ortopédicas fue de 489 UI/kg (rango: 296-738 UI/kg) y la dosis total mediana para las cirugías menores fue de 120 UI/kg (rango: 104-151 UI/kg). La eficacia hemostática perioperatoria se calificó como excelente (pérdida de sangre inferior o igual a la esperada para el mismo tipo de procedimiento realizado en un paciente no hemofílico, y componentes sanguíneos necesarios para transfusiones inferiores o similares a los esperados en la población no hemofílica) para los 24 procedimientos (21 mayores, 3 menores) con evaluaciones disponibles.

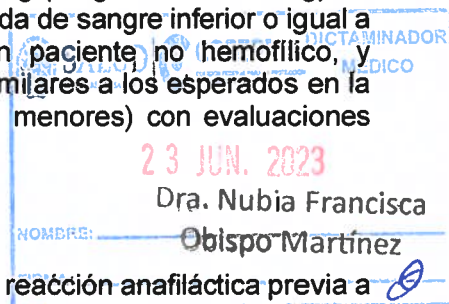
## 6. CONTRAINDICACIONES

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

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### 7.1 Reacciones de Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con ADYNOVATE®. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con otros productos recombinantes del





## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

factor VIII antihemofílico, incluida la molécula original, ADVATE®. Los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad que pueden progresar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, urticaria y prurito. Inmediatamente suspenda la administración e inicie el tratamiento apropiado si ocurren reacciones de hipersensibilidad.

### 7.2 Anticuerpos neutralizantes

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII puede ocurrir después de la administración de ADYNOVATE®. Monitoree a los pacientes regularmente para el desarrollo de inhibidores del factor VIII mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Realice una prueba que mida la concentración del inhibidor del factor VIII si el nivel plasmático del factor VIII no aumenta como se esperaba, o si la hemorragia no se controla con la dosis esperada.

### 7.3 Control de pruebas de laboratorio

- Monitorear la actividad del factor VIII plasmático realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han alcanzado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII.
- Monitorear el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Realice la determinación de inhibidores con metodología Bethesda. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si la hemorragia no se controla con la dosis esperada de ADYNOVATE®, use medición en unidades Bethesda (UB) para determinar los niveles de inhibidores.

## 8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En caso de embarazo o lactancia consulte a su médico.

### 8.1. Embarazo

#### Resumen de Riesgos

No existen datos con el uso de ADYNOVATE® en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con el fármaco. No se han realizado estudios de reproducción animal con ADYNOVATE®. Se desconoce si ADYNOVATE® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad de reproducción. ADYNOVATE® debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de Riesgo

No hay información con respecto a la presencia de ADYNOVATE® en la leche humana, el efecto en el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios del desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de ADYNOVATE® y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante alimentado con ADYNOVATE® o la afección materna subyacente.





## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de los sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náuseas.

#### 9.1 Experiencia de los Ensayos Clínicos

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

La seguridad de ADYNOVATE® ha sido evaluada en 6 estudios clínicos multicéntricos, prospectivos, de etiqueta abierta y en 4 estudios en curso con 365 pacientes tratados o no previamente (PTP) con hemofilia A grave (factor VIII inferior al 1% de lo normal), que recibieron al menos una dosis de ADYNOVATE®. La Tabla 7 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

**Tabla 7. Reacciones adversas informadas para ADYNOVATE® en estudios clínicos**





## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Tabla 3: Reacciones adversas a los medicamentos (evaluadas por el patrocinador) después del tratamiento**

Clasificación órgano sistema MeDRA	Término MeDRA preferido	Número y tasa por individuo <sup>a</sup> (N=365) n (%)	Frecuencia <sup>c</sup>	Número y tasa por infusión <sup>b</sup> (N=74487) n (%)	Frecuencia <sup>c</sup>
TRASTORNOS SANGUÍNEOS Y LINFÁTICOS	Inhibición del Factor VIII	1 (0.274)	Poco frecuente	1 (0.001)	Muy infrecuente
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Diarrea	25 (6.849)	Frecuente	31(0.042)	Infrecuente
	Nausea	8 (2.192)	Frecuente	11 (0.015)	Infrecuente
TRASTORNOS OCULARES	Hiperemia ocular	3 (0.822)	Poco frecuente	3 (0.004)	Muy infrecuente
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE	Hipersensibilidad	2 (0.548)	Poco frecuente	2 (0.003)	Muy infrecuente
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Dolor de cabeza	41 (11.233)	Muy frecuente	67 (0.090)	Infrecuente
	Mareo	7 (1.918)	Frecuente	7 (0.009)	Muy infrecuente
TRASTORNOS DE LA PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO	Sarpullido	10 (2.740)	Frecuente	11 (0.015)	Infrecuente
	Erupción Prurítica	1 (0.274)	Poco frecuente	1 (0.001)	Muy infrecuente
	Urticaria	7(1.918)	Frecuente	7(0.009)	Muy infrecuente
TRASTORNOS VASCULARES	Enrojecimiento	1 (0.274)	Poco frecuente	1 (0.001)	Muy infrecuente
INVESTIGACIONES	Incremento del número de eosinófilos	2 (0.548)	Poco frecuente	4 (0.005)	Muy infrecuente
INVESTIGACIONES LESIONES, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO	Reacción relacionada con la infusión	2 (0.548)	Poco frecuente	2 (0.003)	Muy infrecuente

<sup>a</sup>tasa por sujeto = número total de sujetos que experimentan un Evento Adverso (relacionado o no relacionado) dividido por el número total de sujetos (N) y multiplicado por 100.  
<sup>b</sup>Tasa por infusión = número total de Eventos Adversos (relacionados o no relacionados) dividido por el número total de infusiones (N) y multiplicado por 100.  
 La frecuencia presentada se calculó usando todos los eventos adversos, relacionados o no relacionados.  
<sup>c</sup>La frecuencia se evaluó siguiendo el siguiente criterio: Muy frecuente (>=10.00), Frecuente (9.99 – 10.00), Poco frecuente (0.99 – 0.10), Infrecuente (0.09 – 0.01) y muy infrecuente (<0.01).



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

<sup>a</sup>El evento de hipersensibilidad fue un sarpullido leve no transitorio, que ocurrió en un paciente de 2 años que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE®.

<sup>a</sup>Tasa por sujeto = número total de sujetos que experimentan el EA (relacionado y no relacionado) dividido por el número total de sujetos (N) y multiplicado por 100.

<sup>b</sup>Tasa por infusiones = número total de acontecimientos adversos (relacionados y no relacionados) dividido por el número total de infusiones (N) y multiplicado por 100.

### 9.2. Immunogenicidad


Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para detectar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FVIII. Ninguno de los sujetos que participaron en uno o más de los 6 ensayos clínicos completados en pacientes previamente tratados (PTP) desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) persistentes contra el FVIII de  $\geq 0,6$  BU/mL (según la modificación de Nijmegen del ensayo Bethesda). Un paciente desarrolló un inhibidor transitorio del FVIII en el límite más bajo de positividad (0,6 BU) durante la profilaxis personalizada con un nivel de FVIII del 8-12%.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de unión de anticuerpos IgG e IgM contra el factor VIII, PEGilado (PEG)-factor VIII, PEG y proteína de ovario de hámster Chino (CHO) utilizando ensayos validados ELISA. Ningún sujeto con al menos una infusión de ADYNOVATE® no desarrollaron una respuesta de anticuerpos de unión persistente a ninguno de estos antígenos. Los anticuerpos fueron transitorios y no detectables en visitas posteriores. Cinco sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al finalizar el estudio o en el momento del corte de datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición a ADYNOVATE®, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que aún eran detectables al finalizar el estudio o al corte de datos, no se pudieron correlacionar con una eficacia del tratamiento alterada o parámetros PK alterados. No hubo relación causal entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión, excepto en un sujeto donde no se puede descartar una relación causal con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tenía anticuerpos preexistentes o emergentes del tratamiento para la proteína CHO.

La detección de anticuerpos que son reactivos al FVIII depende en gran medida de muchos factores, incluyendo: la sensibilidad y especificidad del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el ruriotocog alfa pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

### 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios de interacción con ADYNOVATE®.

23 JUN. 2023	
NOMBRE:	Dra. Nubia Francisca
FIRMA:	Obispo Martínez 

### 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Ninguna conocida.

### 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

carcinogénico de ADYNOVATE® o estudios para determinar los efectos de ADYNOVATE® sobre la genotoxicidad o la fertilidad.

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### 13.1 Dosis

- Cada etiqueta de frasco de ADYNOVATE® establece la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que el contenido nominal del frasco. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, la ubicación y extensión de la hemorragia y el estado clínico del paciente. Se necesita una monitorización cuidadosa de la terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o que amenazan la vida.
- La asignación de potencia se determina usando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles plasmáticos de factor VIII pueden controlarse clínicamente mediante un ensayo de coagulación en una etapa.
- Calcule la dosis de ADYNOVATE® basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE® por kg de peso corporal aumenta el nivel de factor VIII plasmático en 2 UI por dL de plasma. Use la siguiente fórmula para estimar el aumento máximo *in vivo* esperado en el nivel de factor VIII expresado como UI por dL (o% de normal) y la dosis para lograr un aumento máximo *in vivo* deseado en el nivel de factor VIII:

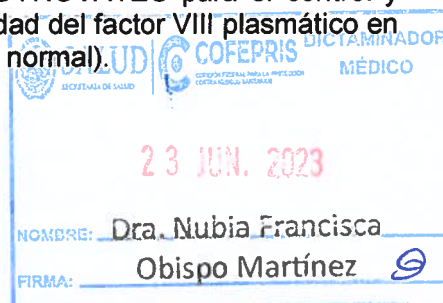
*Incremento estimado del factor VIII (UI/dL o % de normal) = [Dosis Total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)*

*Dosis (UI) = Peso Corporal (kg) x Incremento deseado del factor VIII (UI/dL o % de Normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)*

- La farmacocinética de los pacientes varía (p. Ej., Depuración, vida media, recuperación *in vivo*) y respuesta clínica. Se debe ajustar la dosis y la frecuencia de ADYNOVATE® considerando la respuesta clínica individual.
- Los niños <12 años de edad pueden requerir un ajuste en la dosis o mayor frecuencia en la administración (ver 5.4).

#### Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

En la Tabla 8 se proporciona una guía para la dosificación de ADYNOVATE® para el control y profilaxis de los episodios de hemorragia. Mantener el nivel de actividad del factor VIII plasmático en o por encima de los niveles en plasma descritos (en UI por dL o% de normal).





## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Tabla 8. Dosificación para el tratamiento bajo demanda y control de episodios hemorrágicos**

Tipo de Hemorragia	Objetivo Nivel de Factor VIII (UI / dL o% de normal)	Dosis <sup>a</sup> (UI/kg)	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, hemorragia muscular leve o episodio de hemorragia oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemorragia muscular, hemorragia moderada en la cavidad oral, hemartrosis establecida y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Mayor Hemorragia gastrointestinal significativa, hemorragia intracraneal, intraabdominal o intratorácica, hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retrofaríngeos o retroperitoneales o vaina iliopsoas, fracturas, traumatismo craneal.	60-100	30-50	8-24	Hasta que se resuelva la hemorragia

<sup>a</sup> Dosis (UI/kg) = Elevación deseada del factor VIII (UI/dL o % de normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

### Manejo Perioperatorio

En la Tabla 9 se proporciona una guía para la administración de ADYNOVATE® durante la cirugía (manejo perioperatorio). Se debe considerar mantener una actividad de factor VIII en o por encima del rango objetivo.







## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Tabla 9: Dosificación para la gestión perioperatoria

Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (% de normal o UI / dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de Dosis (horas)	Duración del tratamiento
<b>Menor</b> Incluyendo extracción dental	60-100	30-50	Dentro de una hora antes de la cirugía.  Repita después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repita según sea necesario hasta que se resuelva la hemorragia.
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intraabdominal o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre y postoperatorio)	40-60	Dentro de una hora antes de la operación para lograr el 100% de actividad.  Repita cada 8 a 24 horas (6 a 24 horas para pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad de FVIII dentro del rango objetivo	Hasta la curación adecuada de heridas

### Profilaxis de rutina

Administre 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces por semana en niños y adultos (12 años en adelante). Administre 55 UI por kg de peso corporal 2 veces por semana en niños (<12 años) con un máximo de 70 UI por kg. Ajuste la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

### 13.2 Preparación y Reconstitución

#### Preparación

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

#### Reconstitución

1. Permita que el frasco con el liofilizado de ADYNOVATE® y el frasco del diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.
2. Retire las tapas de los frascos de liofilizado y del diluyente para exponer los centros de los tapones de goma.
3. Desinfecte los tapones con una torunda con alcohol (u otra solución adecuada sugerida por su médico) frotando los tapones firmemente durante varios segundos y déjelos secar antes de usarlos.
4. Abra el empaque del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow incluíd en la caja, quitando el papel sin tocar el interior del paquete (Figura A). No retire el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow del paquete.

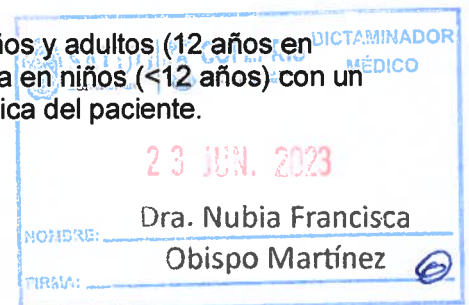
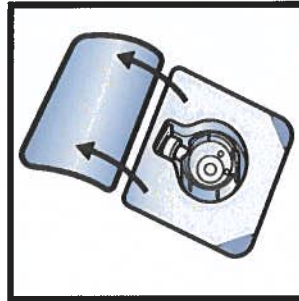
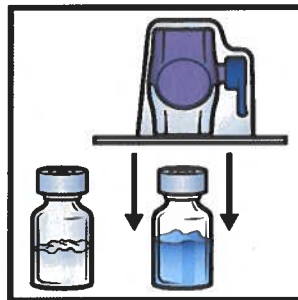


Figura A



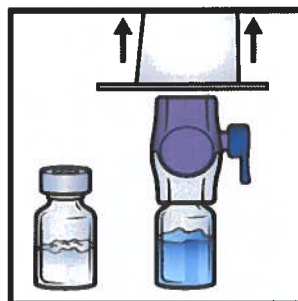
5. Darle la vuelta al empaque. Presione hacia abajo para insertar completamente la punta de plástico transparente a través del tapón del frasco del diluyente (Figura B).

Figure B



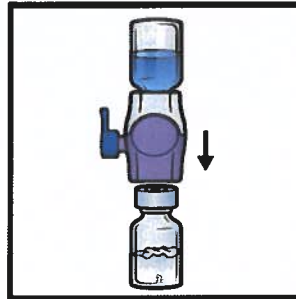
6. Sujete el empaque de BAXJECT II Hi-Flow desde el borde y levántelo del dispositivo (Figura C). No quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No toque la punta de plástico púrpura.

Figura C



7. Voltee el sistema para que el frasco del diluyente esté en la parte superior. Inserte rápidamente la punta de plástico púrpura en el tapón del frasco de ADYNOVATE® empujando hacia abajo (Figura D). El vacío extraerá el diluyente en el frasco de ADYNOVATE®.

Figura D



8. Gire y mueva los frascos conectados suave y continuamente hasta que ADYNOVATE® esté completamente disuelto. No refrigerar después de la reconstitución.
9. Si la dosis requiere más de un frasco de ADYNOVATE®, reconstituya cada frasco siguiendo los pasos anteriores. Utilice un dispositivo diferente de BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada frasco de ADYNOVATE® y diluyente.

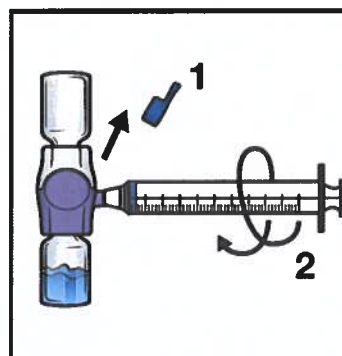
### 13.3 Administración

- Inspeccione visualmente la solución ADYNOVATE® reconstituida en busca de partículas y cambios de coloración antes de la administración. La solución de ADYNOVATE® debe tener aspecto claro e incoloro. No usar si se observa material particulado o cambios de coloración.
- Administre ADYNOVATE® lo antes posible, pero a más tardar 3 horas después de la reconstitución.

#### Pasos de Administración:

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

Figura E

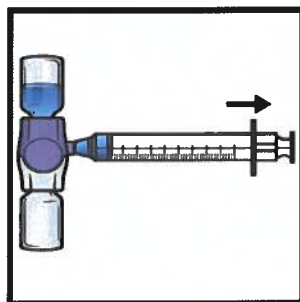




## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

2. Ponga el sistema al revés (frasco de ADYNOVATE® ahora en la parte superior). Retire el concentrado de factor en la jeringa tirando lentamente del émbolo hacia atrás (Figura F).

Figura F



3. Si un paciente va a recibir más de un frasco de ADYNOVATE®, el contenido más de un frasco se puede extraer en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; coloque una aguja adecuada.
5. Inyectar ADYNOVATE® por vía intravenosa durante un período de menor o igual a 5 minutos (velocidad máxima de infusión 10 mL por minuto).

## 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTIÓN ACCIDENTAL

### Sobredosis

Los efectos de dosis de ADYNOVATE® más altas de lo recomendado no han sido caracterizados.

## 15. PRESENTACIONES

Fajilla que contiene:

- Caja de cartón con un frasco ampula con 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 2000 UI de polvo liofilizado, un frasco ampula con 5 mL de diluyente, un equipo para la reconstitución BAXJECT II Hi-Flow e instructivo anexo.
- Caja de cartón con accesorios: una aguja mariposa (Registro Sanitario No. 1131C2015 SSA), una jeringa desechable de 10 mL (Registro Sanitario No. 0259C90 SSA) y dos toallitas impregnadas con alcohol.

Fajilla que contiene:

- Caja de cartón con un frasco ampula con 250 UI, 500 UI o 1000 UI de polvo liofilizado, un frasco ampula con 2 mL de diluyente, un equipo para la reconstitución BAXJECT II Hi-Flow e instructivo anexo.
- Caja de cartón con accesorios: una aguja mariposa (Registro Sanitario No. 1131C2015 SSA), una jeringa desechable de 10 mL (Registro Sanitario No. 0259C90 SSA) y dos toallitas impregnadas con alcohol.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### 16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre 2° C y 8 °C hasta por 24 meses.

No se congele. Protéjase de la luz.

Hecha la mezcla, el producto se conserva máximo durante 24 horas a temperatura ambiente, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

Aunque el producto reconstituido permanece dentro de los criterios de aceptación durante 24 horas a temperatura ambiente controlada, se recomienda utilizar el producto reconstituido dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución para evitar el riesgo de contaminación microbiana. Una vez transcurrido este periodo, el producto deberá desecharse.

Consérvese la caja bien cerrada.

### 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

No se deje al alcance de los niños.

En caso de embarazo o lactancia consulte a su médico.

Medicamento de Alto Riesgo.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [AE.BRASAM@takeda.com](mailto:AE.BRASAM@takeda.com)

### 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro Sanitario:

**Takeda México, S.A. de C.V.**

Av. Primero de Mayo No. 130,

Col. Industrial Atoto, C.P. 53519,

Naucalpan de Juárez, México, México.



### 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 037M2020 SSA IV