

Folleto de Información al Profesional
ADYNOVATE® Liofilizado para solución inyectable
500 U.I. con solvente
1000 U.I. con solvente
Rurioctocog alfa pegol
(Factor VIII de coagulación recombinante pegilado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVATE® Liofilizado para solución inyectable 500 U.I. con solvente.
ADYNOVATE® Liofilizado para solución inyectable 1000 U.I. con solvente.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ADYNOVATE® Liofilizado para solución inyectable 500 U.I. con solvente

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), rurioctocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 250 UI/ml tras su reconstitución con 2 ml de solvente.

ADYNOVATE® Liofilizado para solución inyectable 1000 U.I. con solvente

Cada vial contiene nominalmente 1 000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), rurioctocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 500 UI/ml tras su reconstitución con 2 ml de solvente.

La potencia (Unidades internacionales) se determina utilizando el método cromogénico. La actividad específica de ADYNOVATE® es de forma aproximada 3800-6000 UI/mg de proteína.

Rurioctocog alfa pegol (factor VIII de coagulación humano PEGilado [ADNr]) es una proteína que tiene 2332 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 280 kDa, conjugada con un polietilenglicol (PEG) de 20 kDa. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante en una línea celular de células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de polvo contiene 0,45 mmol (10 mg) de sodio, ver sección 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución para perfusión intravenosa con solvente.

Polvo: polvo desmenuzable de color blanco a blanquecino.

Solvente: solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes no tratados previamente

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ADYNOVATE® en pacientes no tratados previamente. No se dispone de datos.

Control del tratamiento

Durante el tratamiento, se recomienda un control adecuado de los niveles de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se van a repetir las perfusiones. La respuesta individual de los pacientes al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en los pacientes con sobrepeso o con peso más bajo del normal. En concreto, en el caso de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Un estudio de campo ha indicado que los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden controlar mediante una prueba con sustrato cromogénico o una prueba de coagulación de una fase utilizadas de forma habitual en los laboratorios clínicos.

Posología

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades internacionales (UI), que se relaciona con el patrón concentrado vigente de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para los productos de factor VIII. La actividad de factor VIII en plasma se expresa como porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades internacionales (respecto a un patrón internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

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

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración deben estar siempre orientadas a la eficacia clínica en cada caso individual.

En el caso de los episodios de sangrado siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad indicado (en % de la normalidad o UI/dl) en el periodo correspondiente.

La siguiente tabla, Tabla 1, se puede utilizar como guía posológica en cirugía y en los episodios de sangrado:

Tabla 1: Guía posológica en episodios de sangrado y cirugía

Grado de sangrado/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia Hemartrosis incipiente o sangrado muscular u oral.	20 – 40	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto, en función del dolor, o hasta que se produzca la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales.	60 – 100	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía <i>Menor</i> Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas al menos 1 día, hasta que se produzca la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posoperatorio)	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice de forma adecuada y después continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 40 a 50 UI de ADYNOVATE® por kg de peso corporal dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en los niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual (ver secciones 5.1, 5.2).

Población pediátrica

La posología del tratamiento a demanda en los pacientes pediátricos (12 a 18 años de edad) es la misma que para los pacientes adultos. El tratamiento profiláctico para pacientes de 12 a <18 años es el mismo que para los pacientes adultos. Los datos actualmente disponibles en pacientes menores de 12 años se describen en las secciones

4.8, 5.1 y 5.2. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en los niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual (ver secciones 5.1, 5.2).

Forma de administración

ADYNOVATE® se debe administrar por vía intravenosa.

La velocidad de administración se debe determinar para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la molécula original octocog alfa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Reacción alérgica conocida a la proteína de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con ADYNOVATE®. El medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster. Se debe informar a los pacientes que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento de forma inmediata y consultar con su médico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son, de forma habitual, inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidor se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor en los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidor, un título bajo entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe controlar de forma cuidadosa la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio adecuadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Inducción de inmunotolerancia (ITI, por sus siglas en inglés)

No hay datos clínicos disponibles del uso de ADYNOVATE® en la ITI.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento de sustitución con factor VIII puede aumentar dicho riesgo.

Complicaciones del tratamiento relacionadas con el catéter

Si es necesario utilizar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD, por sus siglas en inglés), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluidas infecciones locales, bacteriemia y trombosis en la zona del catéter.

Consideraciones relativas al excipiente

Este medicamento contiene hasta 12,42 mg de sodio por vial, equivalente al 0,62 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Dependiendo del peso corporal y de la posología, el paciente podría recibir más de un

vial. Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

Se recomienda de forma encarecida que cada vez que se administre ADYNOVATE® a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones descritas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de medicamentos de factor VIII humano de coagulación (rDNA) con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con factor VIII. Dados los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de factor VIII durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por tanto, solo se debe utilizar factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Rara vez se han observado casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas, (que pueden incluir angioedema, ardor y picor en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido el shock).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADYNOVATE®, se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia (ver sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de ADYNOVATE® se evaluó en 365 pacientes con hemofilia A grave (factor VIII inferior al 1 % de la normalidad) previamente tratados, que recibieron al menos una dosis de ADYNOVATE® en 6 ensayos clínicos abiertos, multicéntricos, y prospectivos ya finalizados y 1 ensayo clínico en curso.

La tabla que figura a continuación sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y nivel del término preferente)

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE®

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
	Reacción anafiláctica**	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo	Frecuentes
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Rubefacción	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuentes
	Erupción pruriginosa	Poco frecuente
	Urticaria	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Recuento elevado de eosinófilos	Poco frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión	Poco frecuentes
<p>* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de factor VIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTPs = pacientes tratados previamente. Las frecuencias indicadas se han calculado utilizando todos los acontecimientos adversos, tanto los relacionados como los no relacionados.</p> <p>** Reacción adversa identificada en la vigilancia posterior a la comercialización.</p>		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

La reacción de hipersensibilidad observada fue una erupción leve, pasajera y sin gravedad que se produjo en un paciente de 2 años de edad que había presentado una erupción durante el anterior tratamiento con ADYNOVATE®.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos. La seguridad de ADYNOVATE® se evaluó en 38 sujetos < 6 años y 34 sujetos de entre 6 y < 12 años con un total acumulado de 2880 días de exposición (DE) y 2975 DE, respectivamente. La edad promedio (DT) fue de 3,3 (1,55) y 8,1 (1,92) años, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación el Instituto de Salud Pública de Chile.

4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con el factor VIII de coagulación recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factor VIII de coagulación, código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII/factor Von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor Von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de Von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo y producido por la disminución de los niveles de factor VIII:C que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante el tratamiento de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor y una corrección de las diátesis hemorrágicas.

Rurioctocog alfa pegol, es un factor VIII humano recombinante pegilado, con una semivida extendida. Rurioctocog alfa pegol es un conjugado covalente de octocog alfa compuesto por 2.332 aminoácidos con reactivo polietilenglicol (PEG) (PM: 20 kDa). La actividad terapéutica del ruriotocog alfa pegol se deriva de octocog alfa, que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de una línea celular de ovarios de hámster chino. A continuación, octocog alfa se conjuga de manera covalente con el reactivo PEG. La porción de PEG se conjuga con octocog alfa para aumentar la semivida plasmática.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad, eficacia y farmacocinética de ADYNOVATE® se evaluaron en un ensayo clínico prospectivo, pivotal, multicéntrico y abierto, en el que se comparó la eficacia de un tratamiento profiláctico administrado dos veces a la semana con un tratamiento a demanda, y se determinó la eficacia hemostática en el tratamiento de los episodios de sangrado. Un total de 137 pacientes varones (de 12 a 65 años de edad) con hemofilia A grave tratados previamente recibieron al menos una perfusión con ADYNOVATE®. Veinticinco de los 137 sujetos eran adolescentes (entre 12 y menos de 18 años de edad).

Inmunogenicidad

Ninguno de los sujetos que participaron en uno o varios de los 6 ensayos clínicos finalizados con pacientes tratados previamente (PTPs) desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) persistentes frente al factor VIII de $\geq 0,6$ UB/ml (basado en la modificación de Nijmegen del ensayo de Bethesda). Un paciente desarrolló un inhibidor

transitorio del factor VIII al límite mínimo de positividad (0,6 UB) durante la profilaxis personalizada con un objetivo del nivel de factor VIII de 8-12 %.

Procedente de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente con edad < 6 años con hemofilia A grave, se recibieron informes preliminares de 9 casos de desarrollo de inhibidor frente al factor VIII asociado al tratamiento con ADYNOVATE®.

Tratamiento profiláctico

Los sujetos recibieron tratamiento profiláctico (n = 120) con ADYNOVATE® en una dosis de 40-50 UI por kg dos veces a la semana o tratamiento a demanda (n = 17) con ADYNOVATE® en una dosis de 10-60 UI por kg durante un periodo de 6 meses. La mediana del intervalo de administración fue de 3,6 días y la dosis promedio (DT) fue de 48,7 (4,4) UI/kg. Ciento dieciocho de 120 (98 %) sujetos con profilaxis continuaron con la pauta de inicio recomendada sin ajuste de la dosis, y 2 sujetos aumentaron su dosis a 60 UI/kg durante la profilaxis debido a un sangrado en las articulaciones afectadas.

En la población por protocolo, es decir, la que recibió la dosis de acuerdo con los requisitos de dosificación específicos del protocolo, un total de 101 sujetos recibieron tratamiento dos veces a la semana en el grupo con profilaxis y 17 sujetos recibieron tratamiento episódico en el grupo con tratamiento a demanda. La mediana de la tasa anualizada de sangrado (ABR, por sus siglas en inglés) en el grupo con tratamiento a demanda fue de 41,5 frente al 1,9 del grupo con tratamiento profiláctico dos veces a la semana. La mediana de ABR articular (Q1; Q3) en el grupo con tratamiento a demanda fue de 38,1 (24,5-44,6) frente a 0,0 (0,0-2,0) durante la profilaxis, y la mediana de ABR espontánea fue de 21,6 (11,2-33,2) en el grupo con tratamiento a demanda frente a 0,0 (0,0-2,2) durante la profilaxis. Los resultados de la población del análisis completo fueron similares a los de la población por protocolo. Cabe destacar que la ABR no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes ensayos clínicos.

Cuarenta de 101 sujetos (40 %) no sufrieron episodios de sangrado, 58 de 101 sujetos (57 %) no sufrieron episodios de sangrado articular y 58 de 101 sujetos (57 %) no sufrieron episodios de sangrado espontáneos en el grupo con profilaxis. Todos los sujetos del grupo con tratamiento a demanda sufrieron algún episodio de sangrado, incluidos los episodios de sangrado articular o espontáneo.

Tratamiento de los episodios de sangrado

En la población por protocolo se trataron un total de 518 episodios de sangrado con ADYNOVATE®. De ellos, 361 episodios de sangrado (n = 17 sujetos) se produjeron en el grupo con tratamiento a demanda y 157 (n = 61 sujetos) se produjeron en el grupo con profilaxis. La mediana de dosis por perfusión para tratar todos los episodios de sangrado en la población por protocolo fue de 32,0 (rango intercuartílico [RIC]: 21,5) UI por kg. En

total, el 95,9 % de los episodios de sangrado se detuvo con 1 o 2 perfusiones y el 85,5 % se detuvo con solo 1 perfusión. En el 96,1 % de los 518 episodios de sangrado, la respuesta al tratamiento con ADYNOVATE® se calificó como excelente (alivio total del dolor y desaparición de signos objetivos de sangrado tras una única perfusión) o buena (alivio manifiesto del dolor y/o mejoría de los signos de sangrado tras una única perfusión).

Población pediátrica < 12 años de edad

En el estudio pediátrico se trató a un total de 66 pacientes con hemofilia A tratados previamente (32 sujetos < 6 años y 34 sujetos de entre 6 y < 12 años). La pauta profiláctica fue de 40-60 UI/kg de ADYNOVATE® dos veces a la semana. La mediana de dosis (DT) fue de 54,3 (6,3) UI/kg y la mediana de frecuencia de las perfusiones por semana fue de 1,87. La mediana de ABR global fue de 2,0 (RIC: 3,9) para los 65 sujetos de la población por protocolo y las medianas de ABR para los episodios de sangrado espontáneo y sangrado articular fueron ambas de 0 (RIC: 1,9). Veinticuatro de los 65 sujetos (37 %) no sufrieron episodios de sangrado, 47 de los 65 sujetos (72 %) no sufrieron episodios de sangrado articular y 43 de los 65 sujetos (66 %) no sufrieron episodios de sangrado espontáneos durante la profilaxis.

De los 70 episodios de sangrado observados en el estudio pediátrico, el 82,9 % se detuvo con 1 perfusión y el 91,4 % se detuvo con 1 o 2 perfusiones. La detención del sangrado se calificó como excelente (alivio total del dolor y desaparición de signos objetivos de sangrado tras una única perfusión) o buena (alivio manifiesto del dolor y/o mejoría de los signos de sangrado tras una única perfusión) en 63 de los 70 (90,0 %) de los episodios de sangrado.

Tratamiento perioperatorio (profilaxis quirúrgica)

En el estudio de cirugía se realizaron y evaluaron un total de 21 intervenciones de cirugía mayor y 5 intervenciones de cirugía menor adicionales en 21 sujetos particulares. En el caso de las intervenciones de cirugía mayor, la dosis de carga preoperatoria osciló entre 36 UI/kg y 109 UI/kg (mediana: 63 UI/kg); y la dosis posoperatoria total osciló entre 186 UI/kg y 1320 UI/kg (mediana: 490 UI/kg). La mediana de dosis total para las intervenciones de cirugía mayor fue de 553 UI/kg (intervalo: 248-1394 UI/kg) y la mediana de dosis total para las intervenciones de cirugía menor fue de 106 UI/kg (intervalo: 76-132 UI/kg).

La eficacia hemostática perioperatoria se calificó como excelente (la pérdida de sangre fue igual o inferior a la esperada para el mismo tipo de intervención en un paciente no hemofílico y las cantidades de hemoderivados necesarias para las transfusiones fueron similares o inferiores a las esperadas en la población no hemofílica) para los 26 procedimientos (21 mayores, 5 menores). La mediana (RIC) observada en la pérdida de

sangre intraoperatoria (n = 14) fue de 10,0 (20,0) ml frente al promedio esperado de pérdida de sangre (n = 14) de 150,0 (140,0) ml para las intervenciones de cirugía ortopédica mayor.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ADYNOVATE® en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del déficit congénito de factor VIII (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Tratamiento profiláctico a largo plazo en sujetos pediátricos y adultos

La seguridad y eficacia a largo plazo de ADYNOVATE® en profilaxis y en el tratamiento de los episodios de sangrado fueron evaluadas en 216 pacientes PTPs adultos y pediátricos con hemofilia A grave que habían participado anteriormente en otros estudios sobre ADYNOVATE® o sin exposición previa a ADYNOVATE®. En la población tratada, se administró a los sujetos dos veces a la semana una dosis fija de 40 a 50 UI/kg si su edad era ≥ 12 años o de 40 a 60 UI/kg si su edad era < 12 años. La dosis se ajustó aumentándola hasta 80 UI/kg dos veces a la semana si era necesario para mantener niveles valle de factor VIII > 1 %. En los sujetos que se optó por una pauta profiláctica personalizada (ajustada según la farmacocinética) recibieron dosis de hasta 80 UI/kg por perfusión que tenían como objetivo niveles valle de factor VIII ≥ 3 % al menos dos veces a la semana. La ABR por pauta profiláctica, lugar de sangrado y etiología se indican en la Tabla 3.

Tabla 3: Tasa anualizada de sangrado (ABR) por pauta profiláctica (población ITT)

Etiología del lugar de sangrado	Dos veces a la semana (N = 186)	Cada 5 días (N = 56)	Cada 7 días (N = 15)	Ajustada según la FC ^a (N = 25)
	Media [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]			
Global	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]
Espontánea	1,2 [0,92-1,56]	1,3 [0,87-2,01]	1,8 [0,78-4,06]	1,0 [0,54-1,71]

*Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza del 95 % se obtuvieron de un modelo lineal generalizado ajustado mediante una distribución binomial negativa con una función de enlace logarítmica.
Los sujetos que recibieron dosis según varias pautas se incluyeron en los resúmenes de las diferentes pautas.
Incluye a todos los sujetos del estudio (sujetos adultos y pediátricos <18 años) Para la dosificación dos veces a la semana y ajustada según la FC no se incluyeron sujetos <12 años en la dosificación de cada 5 y 7 días.
ITT: Intención de tratar N = Número de sujetos incluidos en el análisis FC: Farmacocinética
^a Objetivo de niveles valle de actividad del factor VIII ≥ 3 % del normal*

Cabe señalar que la ABR no es comparable entre los diferentes concentrados de factor y entre los diferentes ensayos clínicos.

La eficacia hemostática a largo plazo se evaluó en 910 episodios de sangrado tratados con ADYNOVATE® y se calificó como excelente o buena en el 88,5 % de los episodios

de sangrado. En las distintas categorías de edades y tanto para la pauta de dosis fija como de pauta posológica ajustada según la farmacocinética, > 85 % de los tratamientos del sangrado se calificaron como excelentes o buenos. La mayoría de los episodios de sangrado se trataron con una (74,0 %) o dos (15,4 %) perfusiones.

Ensayo clínico PROPEL de profilaxis personalizada en sujetos adolescentes y adultos

La seguridad y eficacia de ADYNOVATE® se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y prospectivo en 121 (115 aleatorizados) PTPs adolescentes (de 12 a 18 años) y adultos con hemofilia A grave durante un periodo de tratamiento de 12 meses. El estudio comparó 2 pautas de posología profiláctica de ADYNOVATE® guiada por farmacocinética que tenían como objetivo niveles valle de factor VIII de 1-3 % dos veces a la semana (N = 57) o de 8-12 % con dosis en días alternos (N = 58), evaluando las proporciones de sujetos que lograron una ABR total de 0 en el segundo periodo de estudio de 6 meses.

Las dosis profilácticas medias administradas en los brazos con niveles valle de 1-3 % y 8-12 % fueron de 3866,1 UI/kg por año [media (DT) perfusiones/semana = 2,3 (0,58)] y 7532,8 UI/kg por año [(media (DT) perfusiones/semana = 3,6 (1,18)], respectivamente. Tras el ajuste de la dosis durante el primer periodo de profilaxis de 6 meses, la mediana de los niveles valle en el segundo periodo de 6 meses (según el método coagulativo en una fase y calculados al final del intervalo de perfusión planificado) osciló entre 2,10 UI/dl y 3,00 UI/dl en el brazo con un nivel valle de 1-3 % y entre 10,70 UI/dl y 11,70 UI/dl en el brazo con un nivel valle de 8-12 %, lo que demuestra que la posología con las 2 pautas de profilaxis fue adecuada en general para alcanzar y mantener los niveles valle de factor VIII deseados.

La variable primaria del estudio, proporción de sujetos que tuvieron una ABR total de 0 durante el segundo periodo de 6 meses, no se alcanzó en la población de pacientes ITT (p = 0,0545) pero se alcanzó en la población por protocolo (p = 0,0154). Las proporciones de sujetos aleatorizados con ABR totales, ABR espontáneas y tasas anualizadas de sangrado articular espontáneo (AJBRs) de 0 durante el segundo periodo de estudio de 6 meses en la población por protocolo se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Tasa anualizada de sangrado (ABR) de 0, segundo periodo de estudio de 6 meses

	Proporción de sujetos sin sangrados en 6 meses [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]	
	Población ITT	
	Nivel valle de 1-3 % (N = 57)	Nivel valle de 8-12% (N = 58)
ABR total de 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
ABR espontánea de 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
AJBR espontánea de 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]

ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. <i>La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>			
	Proporción de sujetos sin sangrados en 6 meses [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]		
	Población por protocolo		
	Nivel valle de 1-3 % (N = 52)	Nivel valle de 8-12% (N = 43)	
ABR total de 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]	
ABR espontánea de 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]	
AJBR espontánea de 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]	
ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. <i>Población por protocolo = todos los sujetos que completaron el segundo periodo de tratamiento profiláctico de 6 meses y no tuvieron ninguna desviación mayor respecto al protocolo que afectara a los resultados del estudio.</i> <i>La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>			

Cabe señalar que la ABR no es comparable entre los diferentes concentrados de factor y entre los diferentes ensayos clínicos.

Las ABR totales, ABR espontáneas y AJBR espontáneas durante el segundo periodo de estudio de 6 meses se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Tasa anualizada de sangrado (ABR), segundo periodo de estudio de 6 meses

	(Población ITT)			
	Nivel valle de 1-3 % (N = 57)		Nivel valle de 8-12% (N = 53)	
	Mediana	Media (DT)	Mediana	Media (DT)
ABR total	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
ABR espontánea	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
AJBR espontánea	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. <i>La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>				
	Población por protocolo			
	Nivel valle de 1-3 % (N = 52)		Nivel valle de 8-12% (N = 43)	
	Mediana	Media (DT)	Mediana	Media (DT)
ABR total	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
ABR espontánea	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
AJBR espontánea	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. <i>Población por protocolo = todos los sujetos que completaron el segundo periodo de tratamiento profiláctico de 6 meses y no tuvieron ninguna desviación mayor respecto al protocolo que afectara a los resultados del estudio.</i> <i>La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>				

Se trataron con ADYNOVATE® un total de 242 episodios de sangrado en 66 sujetos; 155 sangrados en 40 sujetos en el brazo con un nivel valle de 1-3 % y 87 sangrados en 26 sujetos en el brazo con un nivel valle de 8-12 %. La mayoría de los sangrados (86,0 %, 208/242) se trataron con 1 o 2 perfusiones; y el tratamiento del sangrado cuando se

resolvió el episodio de sangrado se calificó como excelente o bueno en el 84,7 % (205/242) de los sangrados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de ADYNOVATE® se evaluó en un estudio con grupos cruzados con octocog alfa en 26 sujetos (18 adultos y 8 adolescentes) y en 22 sujetos (16 adultos y 6 adolescentes) a los 6 meses de tratamiento con ADYNOVATE®. La actividad del factor VIII plasmático se determinó mediante la prueba de coagulación de una fase y la prueba cromogénica.

ADYNOVATE® posee una semivida extendida entre 1,4 y 1,5 veces mayor que el factor VIII humano de coagulación, recombinante (octocog alfa) en la población adolescente y adulta, según lo determinado en la prueba de coagulación de una fase y en la prueba cromogénica, respectivamente. Además, se observaron un aumento en el AUC y un descenso en el aclaramiento, comparado con la molécula original octocog alfa. La recuperación incremental fue similar con ambos medicamentos. El cambio en los parámetros FC fue similar en las poblaciones adolescente y adulta, y entre las pruebas de coagulación de una fase y las pruebas con sustrato cromogénico.

Farmacocinética pediátrica

Están disponibles parámetros farmacocinéticos calculados en 39 sujetos menores de 18 años (análisis por intención de tratar) para 14 niños (entre 2 años y menos de 6 años), 17 niños mayores (entre 6 años y menos de 12 años) y 8 sujetos adolescentes (entre 12 años y < 18 años). La extensión de la semivida en la población pediátrica fue entre 1,3 y 1,5 veces mayor, utilizando tanto la prueba de coagulación de una fase como la prueba cromogénica. El aclaramiento promedio (basado en el peso corporal) de ADYNOVATE® fue superior y la semivida promedio fue inferior en los niños menores de 12 años en comparación con los adultos.

Puede ser necesario administrar una dosis mayor en los niños menores de 12 años, ver sección 4.2.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos obtenidos con el ensayo cromogénico (media aritmética ± DT)

Parámetros FC	ADYNOVATE Adultos (18 años o más) n = 18 Dosis: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVATE Adolescentes (12-< 18 años) n = 8 Dosis: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVATE Pacientes pediátricos (6-< 12 años) n = 17 Dosis: 50 ± 10 UI/kg	ADYNOVATE Pacientes pediátricos (< 6 años) n = 14 Dosis: 50 ± 10 UI/kg

Diseño	FC individual con muestreo completo ^a		FC de la población con muestreo disperso ^b	
Semivida terminal (h)	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
TMP (h)	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·h)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Recuperación incremental ([UI/dl]/(UI/kg))	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	NA ^c (2,19 ± 0,40)	NA ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} (UI·h/dl)	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V _{ee} (dl/kg)	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} (UI/dl)	145 ± 29	117 ± 28	NA ^c (130 ± 24)	NA ^c (117 ± 16)

Abreviaturas: C_{max}: actividad máxima observada; AUC: área bajo la curva; TMP: tiempo medio de permanencia; CL: aclaramiento; V_{ee}: volumen de distribución en estado estacionario ajustado al peso corporal;

^a FC individual con 12 muestras posteriores a la perfusión.

^b Modelo de FC poblacional con 3 muestras posteriores a la perfusión basado en un programa de extracción aleatorizado.

^c NA, no aplicable, ya que la recuperación incremental y la C_{max} en los niños se determinaron mediante la FC individual. Los resultados para la recuperación incremental y la C_{max} determinados mediante la FC individual se muestran entre paréntesis.

^d El valor de eliminación de 12,18 ml/(kg·h) por sujeto 122001 en el grupo de edad de 12 a < 18 años no se incluyó en el análisis de la eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En el estudio de toxicidad a dosis repetidas en macacos cangrejeros (mono *Cynomolgus*), dos animales mostraron vacuolización en el riñón en el grupo con dosis intermedia (350 IU/kg). La vacuolización no remitió después de 2 semanas. Se desconoce la relevancia para los seres humanos de la vacuolización en el riñón observada en el estudio preclínico.

Los datos de los estudios no clínicos están limitados a una exposición de 1 mes y no se han realizado estudios en crías de animales con ADYNOVATE®. Por tanto, no ha sido posible llegar a una conclusión sobre los posibles riesgos de la acumulación de PEG en diversos tejidos/órganos de interés para el uso crónico de ADYNOVATE® en la población pediátrica. No se han realizado estudios de genotoxicidad, potencial carcinogénico, ni de toxicidad para la reproducción con ADYNOVATE®.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Liofilizado

Manitol, trehalosa dihidrato, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidrato, trometanol y polisorbato 80.

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Antes de abrirlo, el medicamento se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo máximo de 3 meses. El final del periodo de conservación de 3 meses a temperatura ambiente se debe anotar en la caja del medicamento. Esta fecha no debe superar nunca la inicialmente indicada en el embalaje exterior. Al final de este periodo, el medicamento no se debe volver a colocar en la nevera y será necesario utilizarlo o desecharlo.

Tras la reconstitución

Se ha demostrado que la estabilidad física y química en uso es de 3 horas a una temperatura no superior a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución prevenga el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación del medicamento en uso son responsabilidad del usuario. No refrigerar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

ADYNOVATE® en el sistema BAXJECT III: conservar el blíster sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo con 500 UI y 1000 UI de liofilizado.

Vial de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo o bromobutilo, con 2 ml de agua para preparaciones inyectables.

El medicamento se suministra en el siguiente formato:

ADYNOVATE® en un sistema BAXJECT III se envasa con 2 ml de agua estéril para inyección (sWFI), una jeringa Luer Lock de 10 ml, un equipo de infusión de mariposa con alas estéril de 25G, dos vendas y dos torundas con alcohol y un inserto de paciente. Los componentes no están fabricados con látex de caucho natural.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de administrar el medicamento reconstituido, se debe examinar visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No se deben utilizar las soluciones que estén turbias o contengan sedimentos.

Después de la reconstitución, el pH de la solución está entre 6,7 y 7,3.

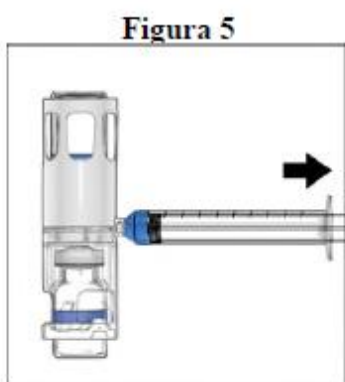
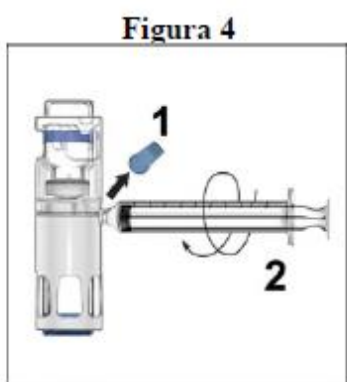
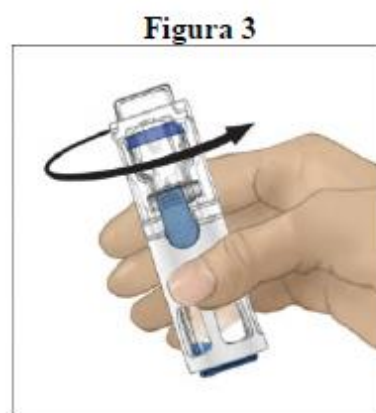
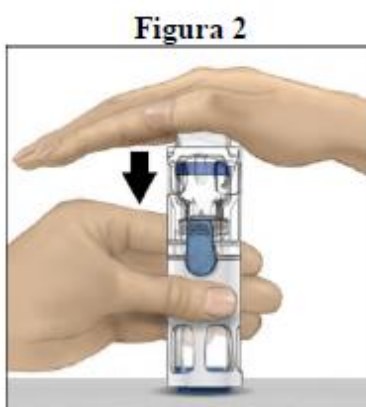
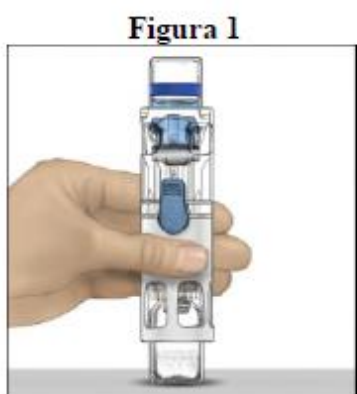
Reconstitución con el sistema BAXJECT III

No utilizar si la tapa del blíster no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra todavía en la nevera, coger de la nevera el blíster sellado (contiene los viales de polvo y solvente preensamblados en el sistema para su reconstitución) y esperar a que alcance la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el blíster de ADYNOVATE® quitando la tapa. Sacar el sistema BAXJECT III del blíster.
4. Colocar el vial de polvo en una superficie plana con el vial de solvente encima (Figura 1). El vial de solvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta el vial de polvo con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de solvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente

contraído y el solvente entre dentro del vial de polvo (Figura 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.

6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del solvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto (Figura 3). Comprobar que el polvo esté completamente disuelto; si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del dispositivo. El medicamento se disuelve de forma rápida (normalmente, en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas.



Administración

- Antes de administrar la solución reconstituida, examinarla visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color.
- El aspecto de la solución reconstituida es transparente e incoloro.
- No utilice la solución si observa partículas o cambio de color.
- Administrar lo antes posible, nunca más de 3 horas tras la reconstitución.

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

Pasos para la administración

1. Quite el protector azul del dispositivo BAXJECT III (Figura 4). **No introducir aire en la jeringa.** Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT III. Se recomienda utilizar una jeringa Luer-lock.
2. Dar la vuelta al sistema (el vial de polvo estará ahora en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura 5).
3. Desconectar la jeringa; colocar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE, se puede introducir el contenido de varios viales en la misma jeringa.
4. Administrar durante un periodo de hasta 5 minutos (la velocidad de perfusión máxima es de 10 ml por min)

El kit de administración es para un solo uso.

Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVATE®. El blíster lleva etiquetas que se pueden retirar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fabricado por: Baxalta Manufacturing S.à.r.l., Route de Pierre-à-Bot 111 2000 Neuchâtel, Suiza.

Acondicionado en el extranjero por: Baxalta U.S. Inc. 1 1455 Lawrence Drive Thousand Oaks, California, 91320, EE.UU.

Titular e importador del Registro Sanitario: Takeda Chile SpA Eliodoro Yáñez 2990, Of. 3A-1, Providencia, Chile.

Distribuido por: Inversiones Perilogistics Ltda. Av. Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago.

Última revisión: Ene-26