

# Baxalta

## **NOMBRE DE PRODUCTO y REGISTRO SANITARIO**

Adynovate 250 UI/vial: INVIMA 2017M-0017852

Adynovate 500 UI/vial: INVIMA 2017M-0017853

Adynovate 1000 UI/vial: INVIMA 2017M-0017850

Adynovate 2000 UI/vial: INVIMA 2017M-0017851

## **INDICACIONES:**

Adynovate<sup>®</sup>, Factor VIII Humano Recombinante PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia a (deficiencia congénita de factor VIII) para: tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado. Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado. Manejo perioperatorio. Adynovate<sup>®</sup> no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

## **CONTRAINDICACIONES:**

Adynovate<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate<sup>®</sup>, a la molécula original (Advate<sup>®</sup>), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate<sup>®</sup> (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

### Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con Adynovate<sup>®</sup>. Se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluida la molécula de origen, ADVATE. Los signos incipientes de las reacciones de hipersensibilidad que pueden avanzar hasta la anafilaxis pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración e inicie el tratamiento apropiado si se presentan reacciones de hipersensibilidad.

### Anticuerpos neutralizantes

Puede haber formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII después de la administración del Adynovate<sup>®</sup>. Monitoree a los pacientes con regularidad para detectar los inhibidores del factor VIII mediante las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio apropiadas. Realice una prueba que mide la concentración del inhibidor del factor VIII si el nivel plasmático del factor VIII no aumenta como se espera, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista.



#### Pruebas de laboratorio para el monitoreo

Monitoree la actividad plasmática del factor VIII con un ensayo validado de coagulación de un solo paso para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles adecuados de factor VIII . Monitoree la aparición de los inhibidores del factor VIII. Realice el ensayo de inhibición de Bethesda para determinar la presencia del inhibidor del factor VIII.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista de Adynovate®, utilice las Unidades de Bethesda (UB) para determinar los niveles del inhibidor.

#### REACCIONES ADVERSAS

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

#### Experiencia en ensayos clínicos

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

La seguridad del Adynovate® fue evaluada en 237 pacientes tratados previamente (PTP) y 6 pacientes no tratados previamente (PNTP) con Hemofilia A grave (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de Adynovate® en 3 estudios multicéntricos, prospectivos a rótulo abierto ya terminados y en 4 estudios clínicos aún en curso. La mediana de la duración de la participación por sujeto fue de 401 (mín.-máx.: 3-1034) días y la mediana del número de días de exposición al Adynovate® por sujeto fue de 111 (mín.-máx: 1-322). La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos. :

**Tabla 3: Reacciones adversas informadas con ADYNOVATE**

<b>Clase de sistema orgánico del MedDRA</b>	<b>Término preferido del MedDRA</b>	<b>Número de sujetos N (%) (N=243)</b>	<b>Tasa de EA por 100 infusiones (N=30.864)</b>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	1 (0,4%)	0,003
	Náuseas	2 (0,8%)	0,006
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	1 (0,4%)	0,003
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5 (2,1%)	0,026
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea	1 (0,4%)	0,003
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0,4%)	0,003

# Baxalta

El evento de hipersensibilidad fue una erupción cutánea leve no seria y transitoria, que se presentó en un paciente de 2 años de edad que habían desarrollado una erupción previa mientras recibía ADYNOVATE.

Se informó de dos casos de pancreatitis aguda en adultos, sin causa precipitante identificada en uno de ellos, durante un estudio de extensión de los ensayos clínicos en el cual se evaluaron 137 sujetos. La administración de Adynovate® se continuó y los dos casos se resolvieron.

## Inmunogenicidad:

El riesgo del desarrollo de inhibidores del factor VIII con el uso de ADYNOVATE fue evaluado en 3 ensayos clínicos ya terminados y 4 aún en curso. Los sujetos eran adolescentes y adultos (n= 148 con  $\geq 150$  ED previos) y niños tratados previamente (PTP) (<6 años de edad con  $\geq 50$  ED previos (n= 32),  $\geq 6$  años de edad con  $\geq 150$  ED previos (n= 57), y niños no tratados previamente (PNT) (n=6). En 191 PTP niños y adultos que fueron tratados durante por lo menos 50 días de exposición con ADYNOVATE, la frecuencia del inhibidor del factor VIII fue de 0 (IC 95%: de 0 a 0,019). Un PNT de un estudio en curso que recibió por lo menos una infusión de ADYNOVATE desarrolló anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. La mayoría de los sujetos (238/243) con al menos una infusión de ADYNOVATE no desarrolló una respuesta persistentes de anticuerpos de unión a ninguno de estos antígenos. Veintiocho participantes en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=3), el Factor VIII-PEG (n=25) y/o PEG (n=3) antes de la primera exposición a Adynovate®.

Trece pacientes que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n= 6), FVIII-PEG (n= 8) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Cinco sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al Adynovate®, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adynovate® con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.



## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1. Embarazo

#### Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre el uso del ADYNOVATE en mujeres embarazadas que permitan informar un riesgo asociado con el medicamento. No se han hecho estudios de reproducción en animales con ADYNOVATE. Se desconoce si el ADYNOVATE puede causarle daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ADYNOVATE solo deberá administrarse a una mujer embarazada si claramente es necesario.

En la población general de Estados Unidos se estima que el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia del ADYNOVATE en la leche humana, el efecto sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar el ADYNOVATE y cualquier efecto adverso potencial que pueda afectar al lactante por el uso del ADYNOVATE o la patología materna subyacente.

#### Uso en niños

Se han hecho estudios de eficacia y seguridad en 91 pacientes pediátricos tratados previamente, niños con edades de 1 a <18 años que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE como parte de la profilaxis habitual o el tratamiento según necesidad de los episodios hemorrágicos, o el manejo perioperatorio. Los sujetos adolescentes de 12 a <18 años de edad (n=25) se reclutaron en el ensayo de seguridad y eficacia en adultos y adolescentes, y los sujetos <12 años de edad (n=66) se reclutaron en un ensayo pediátrico. La seguridad y la eficacia del ADYNOVATE en la profilaxis habitual y el tratamiento de los episodios hemorrágicos fueron comparables en niños y adultos.

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

#### Uso en ancianos

Los estudios clínicos con ADYNOVATE no incluyen sujetos mayores de 65 años de edad.

Importado por: Baxalta Colombia S.A.S. Bogotá D.C.

Para Colombia: V1 de Diciembre de 2016