ADVATE®

(alfaoctocogue)

Takeda Pharma Ltda.

Pó Liofilizado

250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI

ADVATE®
alfaoctocogue
fator VIII de coagulação (recombinante)

APRESENTAÇÕES

ADVATE [alfaoctocogue - fator VIII de coagulação (recombinante)] é um concentrado de fator VIII da coagulação preparado por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se células ovarianas de hamster chinês. O concentrado contém o fator VIII da coagulação recombinante na forma pó liofilizado, isento de albumina e de outras proteínas derivadas de plasma humano, acompanhado do volume apropriado de diluente para reconstituição.

Cada embalagem de ADVATE contém:

ADVATE 250 UI/5 mL
- 1 frasco-ampola contendo 250 UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 frasco-ampola de diluente contendo 5 mL de água para injetáveis;
- Conjunto de reconstituição e infusão.

ADVATE 500 UI/5 mL
- 1 frasco-ampola contendo 500 UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 frasco-ampola de diluente contendo 5 mL de água para injetáveis;
- Conjunto de reconstituição e infusão.

ADVATE 1.000 UI/5 mL
- 1 frasco-ampola contendo 1.000 UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 frasco-ampola de diluente contendo 5 mL de água para injetáveis;
- Conjunto de reconstituição e infusão.

ADVATE 1.500 UI/5 mL
- 1 frasco-ampola contendo 1.500UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 frasco-ampola de diluente contendo 5 mL de água para injetáveis;
- Conjunto de reconstituição e infusão.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Após a reconstituição com os 5 mL fornecidos de diluente (água para injetáveis) ADVATE 250 UI, 500 UI, 1.000 UI e 1.500 UI possuem, respectivamente, as quantidades nominais de 50 UI/mL, 100 UI/mL, 200 UI/mL e 300 UI/mL.

Excipientes: trealose, histidina, trometamol, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, glutationa, polissorbato 80, manitol e água para injetáveis.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O produto é indicado para a prevenção e controle de episódios hemorrágicos em paciente pediátricos e adultos com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII):

- Tratamento profilático
- Tratamento sob demanda
- Tratamento perioperatório

O ADVATE não é indicado para tratamento de doença de von Willebrand.

A identificação do defeito de coagulação como deficiência do fator VIII é essencial antes da administração de ADVATE. **Não se pode esperar** benefício deste produto no tratamento de outras deficiências de fatores de coagulação.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Propriedades Farmacodinâmicas

O complexo fator VIII/fator de von Willebrand é composto por duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas.

ADVATE possui o fator VIII de coagulação recombinante, uma glicoproteína com uma sequência de aminoácidos semelhante ao fator VIII humano, e com modificações pós-translacionais similares àquelas dos produtos derivados de plasma. O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina, então, converte o fibrinogênio em fibrina e um coágulo de fibrina é formado.

A hemofilia A é um distúrbio da coagulação sanguínea hereditário, ligado ao sexo, causado pela diminuição dos níveis de atividade do fator VIII e resulta em sangramento profuso em articulações, músculos ou órgãos internos, seja espontaneamente ou como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Os níveis plasmáticos do fator VIII são aumentados pela terapia de reposição, permitindo assim uma correção temporária da deficiência do fator e correção da tendência hemorrágica. O nível necessário para que uma hemostase adequada seja atingida varia, dependendo da localização anatômica e gravidade do trauma, se presente.

O fator VIII de coagulação recombinante é produzido a partir de células de ovário de hamster chinês (CHO) geneticamente modificadas contendo o gene humano do fator VIII de coagulação. ADVATE contém traços de IgG murina, proteínas das células CHO e fator de von Willebrand recombinante (vide contraindicações).

A atividade (UI) é determinada utilizando um teste cromogênico comparado a um padrão interno, referenciado no padrão nº 6 da OMS. A atividade específica é de aproximadamente 4.000 – 10.000 UI/mg de proteína.

ADVATE é uma preparação estéril, apirogênica e liofilizada, sem conservantes ou aditivos de origem animal ou humana.

ADVATE é uma glicoproteína composta por 2332 aminoácidos com um peso molecular de cerca de 280 kD. O fator VIII injetado em um paciente com hemofilia A se liga ao fator de von Willebrand na corrente sanguínea.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer dos excipientes ou às proteínas de camundongo ou hamster.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Hipersensibilidade
Assim como com todas as substâncias intravenosas, podem ocorrer reações alérgicas de hipersensibilidade. O produto contém traços de proteínas de rato e hamster. São conhecidos casos de reações alérgicas de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, após a administração de ADVATE, que se manifestam através de tontura (sensação de desequilíbrio), formigamento, erupção cutânea, vermelhidão, inchaço na face, urticária e coceira. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reação de hipersensibilidade do tipo imediata, tais como erupção cutânea, coceira, urticária generalizada, angioedema, hipotensão (por exemplo, tontura (sensação de desequilíbrio) ou desmaio), choque e desconforto respiratório agudo (por exemplo, opressão torácica, chiado). Se estes sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Em caso de choque anafilático, deve ser realizada uma terapia de choque de acordo com as normas médicas atuais.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de pacientes com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente as imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, quantificada em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando o ensaio de Bethesda modificado. Em pacientes que produzem inibidores contra o fator VIII, esta condição se manifesta como uma resposta clínica ineficaz. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a extensão da exposição ao fator VIII, sendo que o risco é maior durante os primeiros 20 dias de exposição e depende de outros fatores genéticos e ambientais. Em raros casos, os inibidores podem se desenvolver após os primeiros 100 dias de exposição.

O risco de desenvolvimento de inibidor depende de vários fatores relacionados às características do paciente (por exemplo, tipo de mutação do gene do Fator VIII, histórico familiar, etnia), que se acredita representarem os fatores de risco mais significativos para a formação de inibidor.

Inibidores foram predominantemente relatados em pacientes não tratados previamente.

Em pacientes pediátricos previamente não tratados (PUPs), aos quais foram administrados produtos de fator VIII, a incidência global de formação de inibidores é de 3 % até 13 % em hemofilia leve a moderada é cerca de 30 % em pacientes com hemofilia grave.

Em pacientes previamente tratados (PTPs) com mais de 100 dias de exposição e histórico conhecido de efeitos de inibidores, foi observada a recorrência de inibidores (titulação baixa) após a alteração de um produto de fator VIII recombinante para outro. Assim, recomenda-se que pacientes tratados com ADVATE sejam cuidadosamente monitorados clinicamente e com exames laboratoriais adequados em relação ao desenvolvimento de inibidores.

Complicações relacionadas ao cateter
Caso um acesso venoso central seja necessário, atenção deve ser dada às complicações, por exemplo, infecções locais, circulação de bactérias no sangue e trombose do cateter.

Eventos cardiovasculares
Em pacientes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapia de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Gravidez e lactação
Não foram conduzidos estudos de reprodução em animais com ADVATE. A segurança de ADVATE para o uso em mulheres grávidas e lactantes não foi estabelecida. Portanto, o benefício do tratamento com ADVATE durante a gravidez e a lactação deve ser cuidadosamente considerado em relação ao risco potencial para a mãe e a criança, e ADVATE deve ser administrado apenas se claramente indicado.

Categoria "C" de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fertilidade
Os efeitos do ADVATE na fertilidade não foram estabelecidos.

Pacientes pediátricos
A segurança e eficácia hemostática de ADVATE nesta população são semelhantes às de pacientes adultos. A recuperação ajustada e a meia-vida terminal foram aproximadamente 20% menores em crianças do que em adultos.

Efeito sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas
Não há informações sobre os efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Interações Medicamentosas
Não são conhecidas interações do produto com outros medicamentos.

Após reconstituição, o produto contém 0,45 mmol (10 mg) de sódio por frasco.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar sob refrigeração entre 2ºC e 8ºC. Proteger da luz. Não congelar. Durante o prazo de validade o produto pode ser mantido em temperatura até 30 °C por um período que não exceda 6 meses. Por favor, anote a data de início do armazenamento em temperatura ambiente na embalagem do produto, o produto não pode ser recolocado em geladeira após ser armazenado em temperatura ambiente.

ADVATE, pó liofilizado e solução diluente, tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Após reconstituição, armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C) e administrar dentro de 3 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a reconstituição a solução é clara, incolor e não contém partículas estranhas ao produto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Administração intravenosa

O ADVATE deve ser administrado à temperatura ambiente, não mais de 3 horas após a reconstituição.

A taxa de administração deve garantir o conforto do paciente, até um máximo de 10 mL/min.

Os produtos reconstituídos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de matéria particulada e descoloração antes da administração. A solução deve ser límpida a incolor. Não administre se forem encontradas matéria particulada ou descoloração ou turbidez; contate o Serviço de Apoio ao Consumidor da Empresa.

Modo de usar

Após a reconstituição com a água para injetáveis fornecida, o medicamento deve ser administrado por via intravenosa. Descartar os resíduos apropriadamente.

Reconstituição: Usar técnica asséptica.

1. O ADVATE (pó liofilizado) e o diluente (água para injetáveis) devem atingir temperatura ambiente, entre 15 °C e 25 °C.
2. Remover as tampas protetoras dos frascos com o pó liofilizado e a água para injetáveis.
3. Limpar as tampas de borracha com compressas embebidas em álcool. Colocar os frascos sobre uma superfície plana.

4. Abrir a embalagem do dispositivo BAXJECT II, removendo a película protetora sem tocar no conteúdo da embalagem (Fig. a).
5. Não remover o sistema de transferência da embalagem. Virar a abertura para baixo e inserir a ponta de plástico transparente através da tampa de borracha do frasco de diluente. Em seguida, retirar a embalagem do BAXJECT II (Fig. b). Não retirar a tampa azul do BAXJECT II.
6. Agora girar o sistema, que consiste do BAXJECT II e do frasco para injetáveis do diluente, de forma que o frasco para injetáveis do diluente permaneça para cima.
7. Pressionar a ponta branca de BAXJECT II na tampa de borracha do frasco de ADVATE. No vácuo, o diluente é aspirado para o frasco ADVATE (Fig. c).
8. Agitar suavemente até que ADVATE esteja completamente dissolvido, caso contrário a substância ativa ficará retida ao passar através do filtro de BAXJECT II.

Fig. a ***Fig. b***

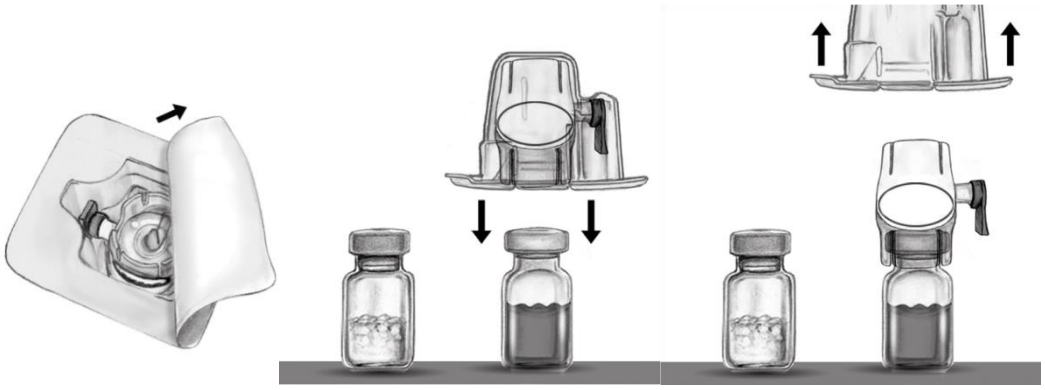


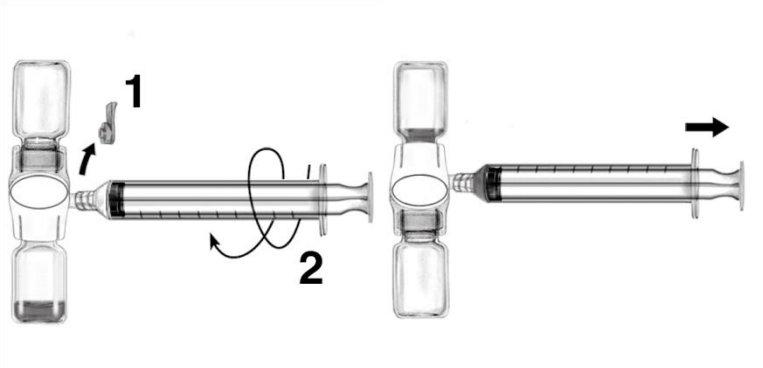
Fig. c



Administração: Usar técnica asséptica.
Se a solução e o recipiente permitirem, os medicamentos injetáveis devem ser sempre verificados antes da administração quanto à presença de partículas e à descoloração. Use somente soluções límpidas e incolores.

1. Remover a tampa azul do BAXJECT II. NÃO DEIXAR AR DENTRO DA SERINGA: Conectar a seringa ao BAXJECT II (Fig. d).
2. Virar o sistema (com o frasco de ADVATE para cima). Aspirar a solução de ADVATE, puxando para trás o êmbolo na seringa (Fig. e).
3. Remover a seringa.
4. Conectar o dispositivo de administração à seringa e injetar a preparação via intravenosa. Ela pode ser administrada em uma taxa de até 10 mL/min. A pulsação do paciente deve ser verificada antes e durante a administração de ADVATE. Geralmente, um aumento significativo na frequência do pulso pode ser reduzido imediatamente através da diminuição ou interrupção temporária da injeção.

Fig. d *Fig. e*



Recomenda-se que toda vez que ADVATE for administrado, o nome do paciente e número de lote do produto sejam registrados para manter um vínculo entre o paciente o lote do produto.

Posologia

A dose e duração dependem da gravidade da deficiência do fator VIII, do local e da extensão do sangramento e das condições clínicas do paciente. Controle cuidadoso da terapia de substituição é especialmente importante em casos de cirurgia maior ou hemorragias que ameaçam a vida.

O aumento do pico *in vivo* esperado no nível de fator VIII expresso em UI/dL de plasma ou porcentagem do normal pode ser estimado pela multiplicação da dose administrada por kg de peso corpóreo (UI/kg) por 2.

Exemplos (assumindo que o nível basal de fator VIII do paciente é < 1% do normal):

1. De uma dose de 1.750 UI de ADVATE administrada a um paciente de 70 kg deve se esperar um resultado no pico do aumento do fator VIII pós-infusão de 1.750 UI x {[2 UI/dL] / [UI/kg]} / [70 kg] = 50 UI/dL (50% do normal).
2. Um pico de nível de 70% é requerido em uma criança de 40 kg. Nesta situação, a dose apropriada seria 70 UI/dL / {[2 UI/dL] / [UI/kg]} x 40 kg = 1.400 UI.
3. Embora a dose possa ser estimada pelos cálculos acima, é altamente recomendado que, sempre que possível, testes laboratoriais apropriados incluindo ensaios periódicos de atividade do fator VIII sejam realizados.

Pacientes podem variar nas suas respostas clínicas e farmacocinéticas (por exemplo: meia-vida, recuperação *in vivo*) ao ADVATE.

Sob certas circunstâncias (por exemplo: presença de um inibidor de título baixo) doses maiores que as doses recomendadas podem ser necessárias.

Se o sangramento não é controlado com a dose recomendada, o nível plasmático do fator VIII deve ser determinado e uma dose suficiente de ADVATE deve ser administrada para alcançar a resposta clínica satisfatória.

<u>Pacientes com inibidores</u>

Em pacientes com inibidores de alto título antifator VIII, a terapia com ADVATE pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

Pacientes devem ser avaliados para o desenvolvimento de inibidores de fator VIII, caso os níveis de atividade plasmática do fator VIII esperados não sejam alcançados, ou caso o sangramento não seja controlado com uma dose apropriada.

Dose recomendada – Prevenção e controle de episódios hemorrágicos

Tabela 1
Guia para ADVATE - níveis plasmáticos alvo para prevenção e controle de episódios hemorrágicos

Grau de hemorragia	**Pico requerido de atividade de fator VIII pós-infusão no sangue (como % do normal ou UI/dL)**	**Frequência da infusão**
Hemartrose precoce, episódio hemorrágico muscular ou episódio hemorrágico oral leve	20 – 40	Repetir as infusões a cada 12 a 24 horas (8 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos) por pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico ser resolvido (conforme indicado pelo alívio da dor) ou cicatrização da lesão.
Hemartrose, episódio hemorrágico muscular ou hematoma mais extenso	30 – 60	Repetir as infusões a cada 12 a 24 horas (8 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos) por (usualmente) 3 dias ou mais até a dor e a limitação motora cessar.
Episódios hemorrágicos que ameaçam a vida tais como injúria na cabeça, episódio hemorrágico na garganta ou dor abdominal intensa	60 – 100	Repetir as infusões a cada 8 a 24 horas (6 a 12 horas para pacientes com menos de 6 anos) até que a resolução do episódio hemorrágico tenha ocorrido.

Para a profilaxia de longo prazo do sangramento em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em paciente com menos de 6 anos, recomenda-se doses de 20 a 50 UI de fator VIII por kg de peso corpóreo 3 a 4 vezes por semana.

Altas doses (40 a 100 UI/kg) podem ser utilizadas para proteção durante longos períodos (por exemplo finais de semana).

Dose recomendada – Prevenção e controle de episódios hemorrágicos antes ou durante cirurgia

Tabela 2
Guia para ADVATE - níveis plasmáticos alvo para monitoramento durante cirurgia

Tipo de Procedimento	**Pico requerido de atividade de fator VIII pós-infusão no sangue (como % do normal ou UI/dL)**	**Frequência da infusão**
Cirurgia de pequeno porte incluindo extração dentária	60 - 100	Fornecer uma única infusão em *bolus* iniciando dentro de 1 hora da operação com dosagem adicional opcional a cada 12 a 24 horas como necessário para controlar o sangramento. Para procedimentos dentários, terapia adjuvante pode ser considerada.

Cirurgia de grande porte	80 – 120 (pré e pós-operatório)	Para reposição como infusão em *bolus*, repetir as infusões a cada 8 a 24 horas (6 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos) dependendo do nível desejado de fator VIII e estado de cicatrização da ferida.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Resumo do perfil de segurança

Os estudos clínicos com ADVATE incluíram 450 indivíduos. O conjunto de análise de segurança incluiu 418 indivíduos com, pelo menos, uma exposição ao ADVATE em 12 estudos clínicos: 069901, 060102, BLB 200-01, 060101, 060401, 069902, 060201, 060103, 060403, 060702, 060601 e 060801.

Ao todo, 93 reações adversas foram relatadas em 45 dos 418 indivíduos únicos tratados. As reações adversas mais comuns incluíram a inibição do FVIII, febre e cefaleia. Destas, 17 reações adversas de inibição do FVIII foram consideradas sérias. A inibição do fator VIII foi a reação adversa mais frequente, relatada em 4,1% dos indivíduos tratados (n = 17). Das 93 ADRs reações adversas, nenhuma foi relatada em recém nascidos (0 a < 1 mês de idade), 30 reações adversas foram relatadas em 20/60 lactentes (1 mês a < 2 anos de idade), 7 reações adversas foram relatadas em 3/68 crianças (2 a < 12 anos de idade), 10 reações adversas foram relatadas em 5/38 adolescentes (12 a < 16 anos de idade) e 46 reações adversas foram relatadas em 17/147 adultos e adolescentes mais velhos (16 anos de idade ou mais).

Frequência de reações adversas em estudos clínicos[a]
As seguintes frequências são utilizadas para avaliar as reações adversas:

Muito comum: ≥1/10
Comum: ≥1/100 e <1/10
Incomum: ≥1/1000 e <1/100
Rara: ≥1/10 000 e <1/1000
Muito rara: (<1/10 000)
Desconhecido: a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

	Reação adversa	Frequência[a]
Infecções e infestações	gripe, inflamação na laringe	Incomum
Sistemas circulatório e linfático	inibição ao fator VIII (PTP[c])	Incomum
	Inibição ao fator VIII (PUP[c])	Muito comum
	linfangite	Incomum
Coração	palpitações	Incomum
Sistema nervoso	dor de cabeça	Comum
	tontura (sensação de desequilíbrio), alteração do paladar, enxaqueca, capacidade restrita de memória, tremor, desmaio	Incomum
Olhos	inflamação ocular	Incomum
Vasos	rubor, hematoma, palidez	Incomum
Sistema respiratório	falta de ar	Incomum

Distúrbios gastrointestinais	diarreia, náusea, dor abdominal superior, vômito	Incomum
Pele	hiper-hidrose, coceira, erupção cutânea, urticária	Incomum
Distúrbios gerais e reações no local de aplicação	febre	Comum
	dor torácica, desconforto torácico, inchaço periférico, calafrios, sensação anormal, hematoma no local da punção vascular	Incomum
Investigações	hematócrito reduzido, anormalidades laboratoriais, fator de coagulação VIII reduzido, monócitos aumentados (a queda inesperada dos níveis do fator de coagulação VIII ocorreu no pós-operatório [10º – 14º dia pós-operatório] em 1 paciente com infusão contínua de ADVATE. A hemostasia foi mantida durante todo o tempo e tanto o nível plasmático de fator VIII quanto a taxa de *clearance* retornaram aos valores adequados no 15º dia pós-operatório. Após o final da infusão contínua, foram realizados testes com os inibidores do fator VIII, que se mostraram negativos no final do estudo)	Incomum
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos relacionados	complicações após o tratamento, hemorragia após o tratamento, reação no local de administração	Incomum

[a] Reações adversas são definidas como todas as reações adversas relacionadas ao produto experimental: 93
[b] No estudo 060103 (PUP), 16 indivíduos relataram uma reação adversa para o desenvolvimento de inibidor. No estudo 060201, um sujeito relatou uma reação adversa para o desenvolvimento de inibidor que não foi confirmada. No estudo 069901, um sujeito teve um inibidor que não foi relatado como reação adversa. No total, houve 17 inibidores confirmados relatados em 17 indivíduos.
[c] Dos 418 sujeitos únicos, 363 são PTPs (pacientes previamente tratados) e 55 são PUPs (pacientes não tratados previamente).

Descrição de efeitos colaterais individuais

Desenvolvimento de inibidores
Em um estudo não controlado concluído, formado por 16 de 55 pacientes não tratados anteriormente com hemofilia A grave (fator VIII de coagulação < 1%) após no mínimo 25 dias de exposição aos inibidores de FVIII: 7 indivíduos (15,6%) desenvolveram inibidores de alto título e 9 (20%) de baixo título, um dos quais foi classificado como inibidor transitório.

Neste estudo, os fatores de risco para a formação de inibidores foram, por exemplo, etnia não caucasiana, ocorrência frequente de inibidores na família, e tratamento intensivo com doses elevadas nos primeiros 20 dias de exposição. Nos 20 indivíduos, não ocorreram inibidores naqueles que não apresentaram riscos acrescidos.

Imunogenicidade

Ao todo, 276 pacientes com diagnóstico de hemofilia A grave a moderadamente grave (FVIII ≤ 2%) foram admitidos em estudos que exigiam um mínimo de 150 dias de exposições ao ADVATE em adultos e crianças maiores e um mínimo de 50 dias de exposições ao ADVATE em crianças com < 6 anos de idades previamente a participação ao estudo, incluindo crianças (idade: ≤ 2 anos até < 12 anos), adolescentes (≤ 12 anos até < 16 anos) e adultos (idade: ≥ 16 anos) apenas um indivíduo apresentou um título baixo de inibidor após uma exposição diária ao ADVATE de 26 dias (2,4 UB no ensaio Bethesda modificado). Os testes de inibidor subsequentes neste indivíduo após sua saída do estudo foram negativos.

Em todos os estudos, a exposição média ao ADVATE foi de 97,0 dias de exposição por individuo (faixa de 1 a 709), para pacientes previamente tratados. A incidência geral (IC: 95%), de qualquer desenvolvimento de inibidor para FVIII (baixo ou alto), foi de 0,36% (1 de 276), 95% de IC: 0,009 – 2,002% foram baseados em 276 pacientes previamente tratados. Os resultados de incidentes para a baixa titulação e titulação geral (baixa e alta) foram os mesmos. A incidência de alta titulação, (IC: 95%), de desenvolvimento de inibidor de FVIII foi 0,00% (0 de 276), IC 95%: 0,000 a 1,328%.

Em adição, 16 de 55 pacientes não tratados previamente desenvolveram inibidores para FVIII: 7 indivíduos desenvolveram alto título de inibidores e 9 indivíduos desenvolveram baixo título de inibidores, 1 dos quais foi também classificado como inibidor transiente.

Reações adversas pós-comercialização
Além das reações adversas observadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização. Essas reações adversas estão listadas pelo termo MedDRA preferido em ordem de gravidade.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade
Condições Gerais e do Local de Administração: Reação no local da injeção, cansaço, mal-estar

Reações a resíduos relacionados à produção
A resposta imunológica dos indivíduos aos traços de proteínas contaminantes foi analisada através da investigação dos títulos de anticorpos contra estas proteínas, parâmetros laboratoriais e efeitos colaterais relatados. Dos 182 indivíduos tratados e testados quanto aos anticorpos contra as proteínas das células CHO, três apresentaram uma tendência ascendente estatisticamente significativa dos títulos na análise de regressão linear. Quatro destes pacientes apresentaram picos sustentados ou pontos transitórios. Um indivíduo apresentou tanto uma tendência ascendente estatisticamente significativa quanto um pico sustentado dos níveis de anticorpos contra a proteína das células CHO; por outro lado, não ocorreram outros sinais ou sintomas sugestivos de uma reação alérgica ou de hipersensibilidade. Dos 182 indivíduos tratados e testados quanto aos anticorpos contra a IgG murina, 10 apresentaram uma tendência ascendente estatisticamente significativa dos títulos na análise de regressão linear. Dois dos pacientes apresentaram um pico sustentado ou um ponto transitório. Um indivíduo apresentou tanto uma tendência ascendente estatisticamente significativa quanto um pico sustentado dos níveis de anticorpos contra a IgG murina. Em quatro dos indivíduos foram relatados eventos isolados de urticária, coceira, erupção cutânea e contagem elevada de granulócitos eosinófilos em diversas exposições repetidas ao produto dentro do enquadramento do estudo.

Reações de hipersensibilidade
As reações de hipersensibilidades do tipo alérgicas, incluindo a anafilaxia, se manifestam na forma de tontura (sensação de desequilíbrio), formigamentos, erupção cutânea, vermelhidão, inchaço na face, urticária e coceira.

Crianças e adolescentes
Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam os mesmos que em adultos.

Exceto pelo desenvolvimento de inibidores em pacientes pediátricos previamente não tratados (PUPs) e complicações relacionadas ao cateter, diferenças específicas por idade nas ADRs não foram observadas nos estudos clínicos.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

De todas as infusões administradas durante os estudos clínicos, 0,9% das infusões foram > 100 UI/kg. Não foram identificadas preocupações de segurança associadas a estas infusões. Nenhum indivíduo recebeu uma dose > 208 UI/kg nestes estudos.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro- 1.0639.0288
Farm. Resp.: Alex Bernacchi, CRF-SP: 33.461

Importado por:
Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.
Jaguariúna -SP
CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (emb. primária) por:
Baxalta Manufacturing Sàrl, Neuchâtel, Suíça

Embalado (emb. secundária) por:
Baxalta Belgium Manufacturing SA, Lessines, Bélgica

SAC: 0800 - 7710345

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ADV_0525_0725_VP

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/07/2025.

ADVATE®

(alfaoctocogue)

Ministério da Saúde

Takeda Pharma Ltda.

Pó Liofilizado

250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI

ADVATE®
alfaoctocogue
fator VIII de coagulação (recombinante)

APRESENTAÇÕES

ADVATE [alfaoctocogue - fator VIII de coagulação (recombinante)] é um concentrado de fator VIII da coagulação preparado por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se células ovarianas de hamster chinês. O concentrado contém o fator VIII da coagulação recombinante na forma pó liofilizado, isento de albumina e de outras proteínas derivadas de plasma humano, acompanhado do volume apropriado de diluente para reconstituição.

Cada embalagem de ADVATE contém:

ADVATE 250 UI/5 mL
- 1 frasco-ampola contendo 250 UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 frasco-ampola de diluente contendo 5 mL de água para injetáveis;
- Conjunto de reconstituição e infusão.

ADVATE 500 UI/5 mL
- 1 frasco-ampola contendo 500 UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 frasco-ampola de diluente contendo 5 mL de água para injetáveis;
- Conjunto de reconstituição e infusão.

ADVATE 1.000 UI/5 mL
- 1 frasco-ampola contendo 1.000 UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 frasco-ampola de diluente contendo 5 mL de água para injetáveis;
- Conjunto de reconstituição e infusão.

ADVATE 1.500 UI/5 mL
- 1 frasco-ampola contendo 1.500UI de Fator VIII de coagulação, pó liofilizado;
- 1 frasco-ampola de diluente contendo 5 mL de água para injetáveis;
- Conjunto de reconstituição e infusão.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Após a reconstituição com os 5 mL fornecidos de diluente (água para injetáveis) ADVATE 250 UI, 500 UI, 1.000 UI e 1.500 UI possuem, respectivamente, as quantidades nominais de 50 UI/mL, 100 UI/mL, 200 UI/mL e 300 UI/mL.

Excipientes: trealose, histidina, trometamol, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, glutationa, polissorbato 80, manitol e água para injetáveis.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O produto é indicado para a prevenção e controle de episódios hemorrágicos em paciente pediátricos e adultos com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII):

- Tratamento profilático
- Tratamento sob demanda
- Tratamento perioperatório

O ADVATE não é indicado para tratamento de doença de von Willebrand.

A identificação do defeito de coagulação como deficiência do fator VIII é essencial antes da administração de ADVATE. **Não se pode esperar** benefício deste produto no tratamento de outras deficiências de fatores de coagulação.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Propriedades Farmacodinâmicas

O complexo fator VIII/fator de von Willebrand é composto por duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas.

ADVATE possui o fator VIII de coagulação recombinante, uma glicoproteína com uma sequência de aminoácidos semelhante ao fator VIII humano, e com modificações pós-translacionais similares àquelas dos produtos derivados de plasma. O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina, então, converte o fibrinogênio em fibrina e um coágulo de fibrina é formado.

A hemofilia A é um distúrbio da coagulação sanguínea hereditário, ligado ao sexo, causado pela diminuição dos níveis de atividade do fator VIII e resulta em sangramento profuso em articulações, músculos ou órgãos internos, seja espontaneamente ou como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Os níveis plasmáticos do fator VIII são aumentados pela terapia de reposição, permitindo assim uma correção temporária da deficiência do fator e correção da tendência hemorrágica. O nível necessário para que uma hemostase adequada seja atingida varia, dependendo da localização anatômica e gravidade do trauma, se presente.

O fator VIII de coagulação recombinante é produzido a partir de células de ovário de hamster chinês (CHO) geneticamente modificadas contendo o gene humano do fator VIII de coagulação. ADVATE contém traços de IgG murina, proteínas das células CHO e fator de von Willebrand recombinante (vide contraindicações).

A atividade (UI) é determinada utilizando um teste cromogênico comparado a um padrão interno, referenciado no padrão nº 6 da OMS. A atividade específica é de aproximadamente 4.000 – 10.000 UI/mg de proteína.

ADVATE é uma preparação estéril, apirogênica e liofilizada, sem conservantes ou aditivos de origem animal ou humana.

ADVATE é uma glicoproteína composta por 2332 aminoácidos com um peso molecular de cerca de 280 kD. O fator VIII injetado em um paciente com hemofilia A se liga ao fator de von Willebrand na corrente sanguínea.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer dos excipientes ou às proteínas de camundongo ou hamster.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Hipersensibilidade
Assim como com todas as substâncias intravenosas, podem ocorrer reações alérgicas de hipersensibilidade. O produto contém traços de proteínas de rato e hamster. São conhecidos casos de reações alérgicas de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, após a administração de ADVATE, que se manifestam através de tontura (sensação de desequilíbrio), formigamento, erupção cutânea, vermelhidão, inchaço na face, urticária e coceira. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reação de hipersensibilidade do tipo imediata, tais como erupção cutânea, coceira, urticária generalizada, angioedema, hipotensão (por exemplo, tontura (sensação de desequilíbrio) ou desmaio), choque e desconforto respiratório agudo (por exemplo, opressão torácica, chiado). Se estes sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Em caso de choque anafilático, deve ser realizada uma terapia de choque de acordo com as normas médicas atuais.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de pacientes com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente as imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, quantificada em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando o ensaio de Bethesda modificado. Em pacientes que produzem inibidores contra o fator VIII, esta condição se manifesta como uma resposta clínica ineficaz. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a extensão da exposição ao fator VIII, sendo que o risco é maior durante os primeiros 20 dias de exposição e depende de outros fatores genéticos e ambientais. Em raros casos, os inibidores podem se desenvolver após os primeiros 100 dias de exposição.

O risco de desenvolvimento de inibidor depende de vários fatores relacionados às características do paciente (por exemplo, tipo de mutação do gene do Fator VIII, histórico familiar, etnia), que se acredita representarem os fatores de risco mais significativos para a formação de inibidor.

Inibidores foram predominantemente relatados em pacientes não tratados previamente.

Em pacientes pediátricos previamente não tratados (PUPs), aos quais foram administrados produtos de fator VIII, a incidência global de formação de inibidores é de 3 % até 13 % em hemofilia leve a moderada é cerca de 30 % em pacientes com hemofilia grave.

Em pacientes previamente tratados (PTPs) com mais de 100 dias de exposição e histórico conhecido de efeitos de inibidores, foi observada a recorrência de inibidores (titulação baixa) após a alteração de um produto de fator VIII recombinante para outro. Assim, recomenda-se que pacientes tratados com ADVATE sejam cuidadosamente monitorados clinicamente e com exames laboratoriais adequados em relação ao desenvolvimento de inibidores.

Complicações relacionadas ao cateter
Caso um acesso venoso central seja necessário, atenção deve ser dada às complicações, por exemplo, infecções locais, circulação de bactérias no sangue e trombose do cateter.

Eventos cardiovasculares
Em pacientes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapia de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Gravidez e lactação
Não foram conduzidos estudos de reprodução em animais com ADVATE. A segurança de ADVATE para o uso em mulheres grávidas e lactantes não foi estabelecida. Portanto, o benefício do tratamento com ADVATE durante a gravidez e a lactação deve ser cuidadosamente considerado em relação ao risco potencial para a mãe e a criança, e ADVATE deve ser administrado apenas se claramente indicado.

Categoria "C" de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fertilidade
Os efeitos do ADVATE na fertilidade não foram estabelecidos.

Pacientes pediátricos
A segurança e eficácia hemostática de ADVATE nesta população são semelhantes às de pacientes adultos. A recuperação ajustada e a meia-vida terminal foram aproximadamente 20% menores em crianças do que em adultos.

Efeito sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas
Não há informações sobre os efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Interações Medicamentosas
Não são conhecidas interações do produto com outros medicamentos.

Após reconstituição, o produto contém 0,45 mmol (10 mg) de sódio por frasco.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar sob refrigeração entre 2ºC e 8ºC. Proteger da luz. Não congelar. Durante o prazo de validade o produto pode ser mantido em temperatura até 30 °C por um período que não exceda 6 meses. Por favor, anote a data de início do armazenamento em temperatura ambiente na embalagem do produto, o produto não pode ser recolocado em geladeira após ser armazenado em temperatura ambiente.

ADVATE, pó liofilizado e solução diluente, tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Após reconstituição, armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C) e administrar dentro de 3 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a reconstituição a solução é clara, incolor e não contém partículas estranhas ao produto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Administração intravenosa

O ADVATE deve ser administrado à temperatura ambiente, não mais de 3 horas após a reconstituição.

A taxa de administração deve garantir o conforto do paciente, até um máximo de 10 mL/min.

Os produtos reconstituídos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de matéria particulada e descoloração antes da administração. A solução deve ser límpida a incolor. Não administre se forem encontradas matéria particulada ou descoloração ou turbidez; contate o Serviço de Apoio ao Consumidor da Empresa.

Modo de usar

Após a reconstituição com a água para injetáveis fornecida, o medicamento deve ser administrado por via intravenosa. Descartar os resíduos apropriadamente.

Reconstituição: Usar técnica asséptica.

1. O ADVATE (pó liofilizado) e o diluente (água para injetáveis) devem atingir temperatura ambiente, entre 15 °C e 25 °C.
2. Remover as tampas protetoras dos frascos com o pó liofilizado e a água para injetáveis.

3. Limpar as tampas de borracha com compressas embebidas em álcool. Colocar os frascos sobre uma superfície plana.
4. Abrir a embalagem do dispositivo BAXJECT II, removendo a película protetora sem tocar no conteúdo da embalagem (Fig. a).
5. Não remover o sistema de transferência da embalagem. Virar a abertura para baixo e inserir a ponta de plástico transparente através da tampa de borracha do frasco de diluente. Em seguida, retirar a embalagem do BAXJECT II (Fig. b). Não retirar a tampa azul do BAXJECT II.
6. Agora girar o sistema, que consiste do BAXJECT II e do frasco para injetáveis do diluente, de forma que o frasco para injetáveis do diluente permaneça para cima.
7. Pressionar a ponta branca de BAXJECT II na tampa de borracha do frasco de ADVATE. No vácuo, o diluente é aspirado para o frasco ADVATE (Fig. c).
8. Agitar suavemente até que ADVATE esteja completamente dissolvido, caso contrário a substância ativa ficará retida ao passar através do filtro de BAXJECT II.

Fig. a ***Fig. b***

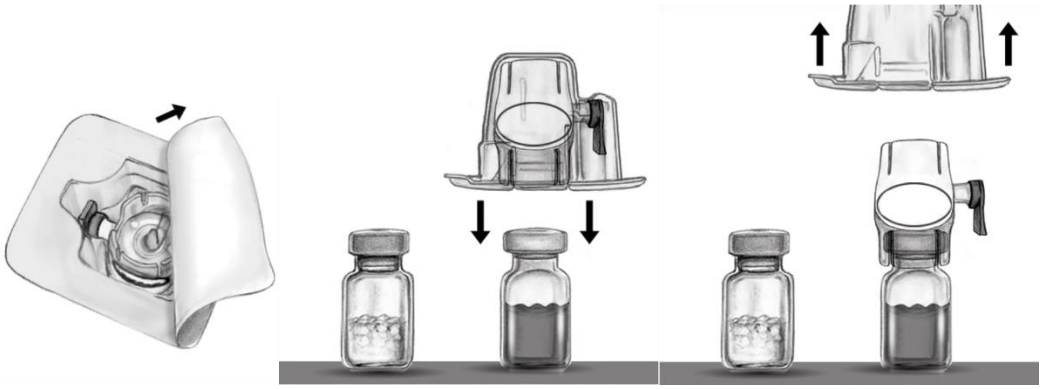


Fig. c

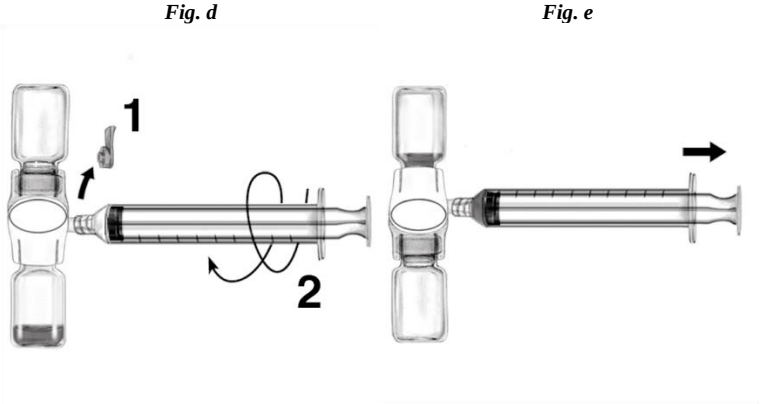


Administração: Usar técnica asséptica.
Se a solução e o recipiente permitirem, os medicamentos injetáveis devem ser sempre verificados antes da administração quanto à presença de partículas e à descoloração. Use somente soluções límpidas e incolores.

1. Remover a tampa azul do BAXJECT II. NÃO DEIXAR AR DENTRO DA SERINGA: Conectar a seringa ao BAXJECT II (Fig. d).
2. Virar o sistema (com o frasco de ADVATE para cima). Aspirar a solução de ADVATE, puxando para trás o êmbolo na seringa (Fig. e).
3. Remover a seringa.
4. Conectar o dispositivo de administração à seringa e injetar a preparação via intravenosa. Ela pode ser administrada em uma taxa de até 10 mL/min. A pulsação do paciente deve ser verificada antes e

durante a administração de ADVATE. Geralmente, um aumento significativo na frequência do pulso pode ser reduzido imediatamente através da diminuição ou interrupção temporária da injeção.

Fig. d ***Fig. e***



Recomenda-se que toda vez que ADVATE for administrado, o nome do paciente e número de lote do produto sejam registrados para manter um vínculo entre o paciente o lote do produto.

Posologia

A dose e duração dependem da gravidade da deficiência do fator VIII, do local e da extensão do sangramento e das condições clínicas do paciente. Controle cuidadoso da terapia de substituição é especialmente importante em casos de cirurgia maior ou hemorragias que ameaçam a vida.

O aumento do pico *in vivo* esperado no nível de fator VIII expresso em UI/dL de plasma ou porcentagem do normal pode ser estimado pela multiplicação da dose administrada por kg de peso corpóreo (UI/kg) por 2.

Exemplos (assumindo que o nível basal de fator VIII do paciente é < 1% do normal):

1. De uma dose de 1.750 UI de ADVATE administrada a um paciente de 70 kg deve se esperar um resultado no pico do aumento do fator VIII pós-infusão de 1.750 UI x {[2 UI/dL] / [UI/kg]} / [70 kg] = 50 UI/dL (50% do normal).
2. Um pico de nível de 70% é requerido em uma criança de 40 kg. Nesta situação, a dose apropriada seria 70 UI/dL / {[2 UI/dL] / [UI/kg]} x 40 kg = 1.400 UI.
3. Embora a dose possa ser estimada pelos cálculos acima, é altamente recomendado que, sempre que possível, testes laboratoriais apropriados incluindo ensaios periódicos de atividade do fator VIII sejam realizados.

Pacientes podem variar nas suas respostas clínicas e farmacocinéticas (por exemplo: meia-vida, recuperação *in vivo*) ao ADVATE.

Sob certas circunstâncias (por exemplo: presença de um inibidor de título baixo) doses maiores que as doses recomendadas podem ser necessárias.

Se o sangramento não é controlado com a dose recomendada, o nível plasmático do fator VIII deve ser determinado e uma dose suficiente de ADVATE deve ser administrada para alcançar a resposta clínica satisfatória.

<u>Pacientes com inibidores</u>

Em pacientes com inibidores de alto título antifator VIII, a terapia com ADVATE pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas.

Pacientes devem ser avaliados para o desenvolvimento de inibidores de fator VIII, caso os níveis de atividade plasmática do fator VIII esperados não sejam alcançados, ou caso o sangramento não seja controlado com uma dose apropriada.

Dose recomendada – Prevenção e controle de episódios hemorrágicos

Tabela 1
Guia para ADVATE - níveis plasmáticos alvo para prevenção e controle de episódios hemorrágicos

Grau de hemorragia	**Pico requerido de atividade de fator VIII pós-infusão no sangue (como % do normal ou UI/dL)**	**Frequência da infusão**
Hemartrose precoce, episódio hemorrágico muscular ou episódio hemorrágico oral leve	20 – 40	Repetir as infusões a cada 12 a 24 horas (8 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos) por pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico ser resolvido (conforme indicado pelo alívio da dor) ou cicatrização da lesão.
Hemartrose, episódio hemorrágico muscular ou hematoma mais extenso	30 – 60	Repetir as infusões a cada 12 a 24 horas (8 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos) por (usualmente) 3 dias ou mais até a dor e a limitação motora cessar.
Episódios hemorrágicos que ameaçam a vida tais como injúria na cabeça, episódio hemorrágico na garganta ou dor abdominal intensa	60 – 100	Repetir as infusões a cada 8 a 24 horas (6 a 12 horas para pacientes com menos de 6 anos) até que a resolução do episódio hemorrágico tenha ocorrido.

Para a profilaxia de longo prazo do sangramento em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em paciente com menos de 6 anos, recomenda-se doses de 20 a 50 UI de fator VIII por kg de peso corpóreo 3 a 4 vezes por semana.

Altas doses (40 a 100 UI/kg) podem ser utilizadas para proteção durante longos períodos (por exemplo finais de semana).

Dose recomendada – Prevenção e controle de episódios hemorrágicos antes ou durante cirurgia

Tabela 2
Guia para ADVATE - níveis plasmáticos alvo para monitoramento durante cirurgia

Tipo de Procedimento	**Pico requerido de atividade de fator VIII pós-infusão no sangue (como % do normal ou UI/dL)**	**Frequência da infusão**
Cirurgia de pequeno porte incluindo extração dentária	60 - 100	Fornecer uma única infusão em *bolus* iniciando dentro de 1 hora da operação com dosagem adicional opcional a cada 12 a 24 horas como necessário para controlar o sangramento. Para procedimentos dentários, terapia adjuvante pode ser considerada.

Cirurgia de grande porte	80 – 120 (pré e pós-operatório)	Para reposição como infusão em *bolus*, repetir as infusões a cada 8 a 24 horas (6 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos) dependendo do nível desejado de fator VIII e estado de cicatrização da ferida.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Resumo do perfil de segurança

Os estudos clínicos com ADVATE incluíram 450 indivíduos. O conjunto de análise de segurança incluiu 418 indivíduos com, pelo menos, uma exposição ao ADVATE em 12 estudos clínicos: 069901, 060102, BLB 200-01, 060101, 060401, 069902, 060201, 060103, 060403, 060702, 060601 e 060801.

Ao todo, 93 reações adversas foram relatadas em 45 dos 418 indivíduos únicos tratados. As reações adversas mais comuns incluíram a inibição do FVIII, febre e cefaleia. Destas, 17 reações adversas de inibição do FVIII foram consideradas sérias. A inibição do fator VIII foi a reação adversa mais frequente, relatada em 4,1% dos indivíduos tratados (n = 17). Das 93 ADRs reações adversas, nenhuma foi relatada em recém nascidos (0 a < 1 mês de idade), 30 reações adversas foram relatadas em 20/60 lactentes (1 mês a < 2 anos de idade), 7 reações adversas foram relatadas em 3/68 crianças (2 a < 12 anos de idade), 10 reações adversas foram relatadas em 5/38 adolescentes (12 a < 16 anos de idade) e 46 reações adversas foram relatadas em 17/147 adultos e adolescentes mais velhos (16 anos de idade ou mais).

Frequência de reações adversas em estudos clínicos[a]
As seguintes frequências são utilizadas para avaliar as reações adversas:

Muito comum: ≥1/10
Comum: ≥1/100 e <1/10
Incomum: ≥1/1000 e <1/100
Rara: ≥1/10 000 e <1/1000
Muito rara: (<1/10 000)
Desconhecido: a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

	Reação adversa	Frequência[a]
Infecções e infestações	gripe, inflamação na laringe	Incomum
Sistemas circulatório e linfático	inibição ao fator VIII (PTP[c])	Incomum
	Inibição ao fator VIII (PUP[c])	Muito comum
	linfangite	Incomum
Coração	palpitações	Incomum
Sistema nervoso	dor de cabeça	Comum
	tontura (sensação de desequilíbrio), alteração do paladar, enxaqueca, capacidade restrita de memória, tremor, desmaio	Incomum
Olhos	inflamação ocular	Incomum
Vasos	rubor, hematoma, palidez	Incomum
Sistema respiratório	falta de ar	Incomum

Distúrbios gastrointestinais	diarreia, náusea, dor abdominal superior, vômito	Incomum
Pele	hiper-hidrose, coceira, erupção cutânea, urticária	Incomum
Distúrbios gerais e reações no local de aplicação	febre	Comum
	dor torácica, desconforto torácico, inchaço periférico, calafrios, sensação anormal, hematoma no local da punção vascular	Incomum
Investigações	hematócrito reduzido, anormalidades laboratoriais, fator de coagulação VIII reduzido, monócitos aumentados (a queda inesperada dos níveis do fator de coagulação VIII ocorreu no pós-operatório [10º – 14º dia pós-operatório] em 1 paciente com infusão contínua de ADVATE. A hemostasia foi mantida durante todo o tempo e tanto o nível plasmático de fator VIII quanto a taxa de *clearance* retornaram aos valores adequados no 15º dia pós-operatório. Após o final da infusão contínua, foram realizados testes com os inibidores do fator VIII, que se mostraram negativos no final do estudo)	Incomum
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos relacionados	complicações após o tratamento, hemorragia após o tratamento, reação no local de administração	Incomum

[a] Reações adversas são definidas como todas as reações adversas relacionadas ao produto experimental: 93
[b] No estudo 060103 (PUP), 16 indivíduos relataram uma reação adversa para o desenvolvimento de inibidor. No estudo 060201, um sujeito relatou uma reação adversa para o desenvolvimento de inibidor que não foi confirmada. No estudo 069901, um sujeito teve um inibidor que não foi relatado como reação adversa. No total, houve 17 inibidores confirmados relatados em 17 indivíduos.
[c] Dos 418 sujeitos únicos, 363 são PTPs (pacientes previamente tratados) e 55 são PUPs (pacientes não tratados previamente).

Descrição de efeitos colaterais individuais

Desenvolvimento de inibidores
Em um estudo não controlado concluído, formado por 16 de 55 pacientes não tratados anteriormente com hemofilia A grave (fator VIII de coagulação < 1%) após no mínimo 25 dias de exposição aos inibidores de FVIII: 7 indivíduos (15,6%) desenvolveram inibidores de alto título e 9 (20%) de baixo título, um dos quais foi classificado como inibidor transitório.

Neste estudo, os fatores de risco para a formação de inibidores foram, por exemplo, etnia não caucasiana, ocorrência frequente de inibidores na família, e tratamento intensivo com doses elevadas nos primeiros 20 dias de exposição. Nos 20 indivíduos, não ocorreram inibidores naqueles que não apresentaram riscos acrescidos.

Imunogenicidade

Ao todo, 276 pacientes com diagnóstico de hemofilia A grave a moderadamente grave (FVIII ≤ 2%) foram admitidos em estudos que exigiam um mínimo de 150 dias de exposições ao ADVATE em adultos e crianças maiores e um mínimo de 50 dias de exposições ao ADVATE em crianças com < 6 anos de idades previamente a participação ao estudo, incluindo crianças (idade: ≤ 2 anos até < 12 anos), adolescentes (≤ 12 anos até < 16 anos) e adultos (idade: ≥ 16 anos) apenas um indivíduo apresentou um título baixo de inibidor após uma exposição diária ao ADVATE de 26 dias (2,4 UB no ensaio Bethesda modificado). Os testes de inibidor subsequentes neste indivíduo após sua saída do estudo foram negativos.

Em todos os estudos, a exposição média ao ADVATE foi de 97,0 dias de exposição por individuo (faixa de 1 a 709), para pacientes previamente tratados. A incidência geral (IC: 95%), de qualquer desenvolvimento de inibidor para FVIII (baixo ou alto), foi de 0,36% (1 de 276), 95% de IC: 0,009 – 2,002% foram baseados em 276 pacientes previamente tratados. Os resultados de incidentes para a baixa titulação e titulação geral (baixa e alta) foram os mesmos. A incidência de alta titulação, (IC: 95%), de desenvolvimento de inibidor de FVIII foi 0,00% (0 de 276), IC 95%: 0,000 a 1,328%.

Em adição, 16 de 55 pacientes não tratados previamente desenvolveram inibidores para FVIII: 7 indivíduos desenvolveram alto título de inibidores e 9 indivíduos desenvolveram baixo título de inibidores, 1 dos quais foi também classificado como inibidor transiente.

Reações adversas pós-comercialização
Além das reações adversas observadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização. Essas reações adversas estão listadas pelo termo MedDRA preferido em ordem de gravidade.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade
Condições Gerais e do Local de Administração: Reação no local da injeção, cansaço, mal-estar

Reações a resíduos relacionados à produção
A resposta imunológica dos indivíduos aos traços de proteínas contaminantes foi analisada através da investigação dos títulos de anticorpos contra estas proteínas, parâmetros laboratoriais e efeitos colaterais relatados. Dos 182 indivíduos tratados e testados quanto aos anticorpos contra as proteínas das células CHO, três apresentaram uma tendência ascendente estatisticamente significativa dos títulos na análise de regressão linear. Quatro destes pacientes apresentaram picos sustentados ou pontos transitórios. Um indivíduo apresentou tanto uma tendência ascendente estatisticamente significativa quanto um pico sustentado dos níveis de anticorpos contra a proteína das células CHO; por outro lado, não ocorreram outros sinais ou sintomas sugestivos de uma reação alérgica ou de hipersensibilidade. Dos 182 indivíduos tratados e testados quanto aos anticorpos contra a IgG murina, 10 apresentaram uma tendência ascendente estatisticamente significativa dos títulos na análise de regressão linear. Dois dos pacientes apresentaram um pico sustentado ou um ponto transitório. Um indivíduo apresentou tanto uma tendência ascendente estatisticamente significativa quanto um pico sustentado dos níveis de anticorpos contra a IgG murina. Em quatro dos indivíduos foram relatados eventos isolados de urticária, coceira, erupção cutânea e contagem elevada de granulócitos eosinófilos em diversas exposições repetidas ao produto dentro do enquadramento do estudo.

Reações de hipersensibilidade
As reações de hipersensibilidades do tipo alérgicas, incluindo a anafilaxia, se manifestam na forma de tontura (sensação de desequilíbrio), formigamentos, erupção cutânea, vermelhidão, inchaço na face, urticária e coceira.

Crianças e adolescentes
Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam os mesmos que em adultos.

Exceto pelo desenvolvimento de inibidores em pacientes pediátricos previamente não tratados (PUPs) e complicações relacionadas ao cateter, diferenças específicas por idade nas ADRs não foram observadas nos estudos clínicos.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

De todas as infusões administradas durante os estudos clínicos, 0,9% das infusões foram > 100 UI/kg. Não foram identificadas preocupações de segurança associadas a estas infusões. Nenhum indivíduo recebeu uma dose > 208 UI/kg nestes estudos.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro- 1.0639.0288
Farm. Resp.: Alex Bernacchi, CRF-SP: 33.461

Importado por:
Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.
Jaguariúna -SP
CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (emb. primária) por:
Baxalta Manufacturing Sàrl, Neuchâtel, Suíça

Embalado (emb. secundária) por:
Baxalta Belgium Manufacturing SA, Lessines, Bélgica

SAC: 0800 - 7710345

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

ADV_0525_0725_VP_MS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/07/2025.

Anexo B

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	-	-	-	-	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI)
25/02/2022	0718880/22-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	-	-	-	-	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI)
01/04/2021	1252898/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	06/08/2020	2615018/20-2	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	- Apresentações - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Dizeres Legais	VP	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI)
18/05/2020	1555238/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	10/10/2019	2442952/19-0	11343 - Produto Biológico - Alteração de Texto de Bula Relacionada a Dados Clínicos	17/04/2020	-Para que este medicamento é indicado? -Como este medicamento funciona? -O que devo saber antes de usar este medicamento? -Como devo usar este medicamento? -Quais os males este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI)

29/01/2019	0086151/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	-	-	-	-	-O que devo saber antes de usar este medicamento? -Como devo usar este medicamento? -Quais os males este medicamento pode me causar?	VP	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI)
28/06/2018	0518154/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	28/12/2017	2329847/17-2	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	26/02/2018	- Dizeres legais	VP	Todas (250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI)
08/11/2017	2187369/17-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2017	0179579/17-6	10303 – PRODUTO BIOLÓGICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	03/04/2017	- Dizeres legais	VP	Pó liofilizado 250 UI/500 UI/ 1000 UI/1500 UI
27/10/2016	2432395/16-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/11/2012	0934957/12-0	1533 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Concentração	23/03/2015	- Apresentações - Composição - Dizeres legais	VP	Pó liofilizado 250 UI/500 UI/ 1000 UI/1500 UI
13/08/2014	0663890/14-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males este medicamento pode me causar?	VP	Pó liofilizado 250 UI/500 UI/ 1000 UI/1500 UI