

**Advate - alfaoctocogue - fator VIII de coagulação
(recombinante)**

Baxter Hospitalar Ltda

Pó liofilizado

250UI

500UI

1000UI

1500UI

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

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 de liófilo, isento de albumina e de outras proteínas derivadas de plasma humano, acompanhado do volume apropriado de diluente para reconstituição.

VIA INTRAVENOSA

Cada embalagem de Advate contém:

Advate 250UI

- 1 Frasco contendo 250UI de Fator VIII de coagulação, liofilizado
- 1 Frasco de diluente contendo 5mL de diluente (água estéril para injetáveis)
- Conjunto de Reconstituição e infusão

Advate 500UI

- 1 Frasco contendo 500UI de Fator VIII de coagulação, liofilizado
- 1 Frasco de diluente contendo 5mL de diluente (água estéril para injetáveis)
- Conjunto de Reconstituição e infusão

Advate 1.000UI

- 1 Frasco contendo 1.000UI de Fator VIII de coagulação, liofilizado
- 1 Frasco de diluente contendo 5mL de diluente (água estéril para injetáveis)
- Conjunto de Reconstituição e infusão

Advate 1.500UI

- 1 Frasco contendo 1.500UI de Fator VIII de coagulação, liofilizado
- 1 Frasco de diluente contendo 5mL de diluente (água estéril para injetáveis)
- Conjunto de Reconstituição e infusão

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco de Advate liofilizado contém, após reconstituição com 5mL de diluente, a seguinte composição de acordo com a apresentação:

	250UI	500UI	1.000UI	1.500UI
Componente Ativo fator VIII de coagulação (recombinante)	250UI	500UI	1.000UI	1.500UI

água para injetáveis	5mL	5mL	5mL	5mL
----------------------	-----	-----	-----	-----

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

Após a reconstituição com os 5mL fornecidos de diluente Advate 250UI, 500UI, 1.000UI, 1.500UI possuem, respectivamente, as quantidades nominais 50, 100, 200, 300UI/mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

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. Benefício não pode ser esperado deste produto no tratamento de outras deficiências de fatores de coagulação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No estudo principal de fase II/III, foi admitido e tratado profilaticamente um total de 107 pacientes tratados anteriormente com fator VIII de coagulação (no mínimo 150 dias de exposição a diferentes preparações derivadas de plasma e de fator VIII de coagulação recombinante) com hemofilia A grave ou moderada com idade superior a 10 anos. A profilaxia padrão (25 – 40UI/kg, 3 – 4 x/semana) demonstrou uma taxa anual de hemorragias de 4,1 (espontâneas) em comparação com 4,7 (relacionadas ao trauma). A adesão à terapia demonstrou uma redução da taxa anual de hemorragias espontâneas de 5,2 para 3,3 e uma redução da taxa de hemorragias relacionadas ao trauma de 10 para 3,4. Um total de 510 episódios hemorrágicos foi tratado com Advate. A eficácia hemostática foi avaliada por 86% (439/510) como excelente ou boa. Em geral, 93% (473) dos episódios hemorrágicos foram tratados com 1 – 2 injeções. Em uma duração média de exposição de 117 dias, foi observado um inibidor de título baixo transitório (após 26 dias de exposição).

No estudo de continuação de fase II/III com 82 participantes do estudo que concluíram o estudo principal, 837 episódios hemorrágicos ocorreram em 70 de 81 pacientes. A eficácia hemostática de Advate foi avaliada em 673 hemorragias (80,4%) como excelente ou boa. Vinte e três episódios hemorrágicos não puderam ser analisados (não especificado ou nenhum tratamento necessário). Em 737 episódios hemorrágicos (88%), 1 – 2 injeções foram suficientes para o controle dos sangramentos. A profilaxia padrão (n = 54, pelo menos 1 infusão) demonstrou uma taxa anual de hemorragias de 1,74 (espontâneas) em comparação com 3 (relacionadas ao trauma); a profilaxia modificada (n = 53, pelo menos 1 infusão) demonstrou uma taxa anual de hemorragias de 1,45 (espontâneas) em comparação com 2 (relacionadas ao trauma). A taxa anual de hemorragias no regime “sob demanda” (n = 9) foi de 18,47. Assim como no estudo principal, a taxa de hemorragias no grupo aderente foi mais baixa do que no grupo sem adesão. Em uma duração média de exposição de 246 dias, não foram detectados inibidores.

Em um estudo com 53 crianças tratadas anteriormente (pelo menos 50 dias de exposição com diferentes preparações derivadas de plasma e de ator VIII de coagulação recombinante) com idade inferior a 6 anos (24 dos quais possuíam < 3 anos), 430 episódios hemorrágicos em 47 crianças foram registrados. Cinquenta e sete (13,3%) destes episódios não exigiram infusão; em 345 das hemorragias tratadas (93,8%) a eficácia de Advate foi avaliada como excelente ou boa, em 18 (4,9%) como moderada, e para 5 (1,4%) episódios não existem dados disponíveis.

A profilaxia padrão (n = 21; 25 – 50UI/kg, 3 – 4 x/semana) em relação à profilaxia modificada (n = 37) apresentou uma taxa anual de hemorragias de 4 (mediana) em comparação com um regime “sob demanda” (n = 5) com 24 hemorragias (mediana). Em 89% dos 368 episódios hemorrágicos tratados, 1 ou 2 injeções foram suficientes (duração de ≤ 5 minutos) para alcançar a hemostasia. Além disso, em 7 procedimentos cirúrgicos geralmente de pequeno porte em 7 pacientes, a eficácia intraoperatória e pós-operatória foi satisfatória. Em uma duração média de exposição de 156 dias, o inibidor não foi detectado em qualquer destas 53 crianças tratadas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 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 4000 – 10000UI/mg de proteína.

Advate é uma preparação estéril, aprotogênica 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 280kD. O fator VIII injetado em um paciente com hemofilia A se liga ao fator de von Willebrand na corrente sanguínea. O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado e acelera a formação de fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. Esta, então, libera a fibrina a partir do fibrinogênio, e a formação de coágulos pode ocorrer.

A hemofilia A é um distúrbio hereditário da coagulação sanguínea ligado ao sexo devido à diminuição dos níveis de fator VIII. Isto leva, espontaneamente ou como resultado de um trauma acidental ou cirúrgico, ao sangramento abundante nas articulações, nos músculos ou nos órgãos internos. Através da terapia de substituição, os níveis plasmáticos do fator VIII são elevados, permitindo assim uma correção temporária da deficiência do fator VIII e da tendência hemorrágica.

Propriedades Farmacocinéticas

Todos os estudos farmacocinéticos com Advate foram conduzidos em pacientes com hemofilia A grave ou moderada (atividade de fator VIII ≤ 2%). Os parâmetros farmacocinéticos são provenientes de um total de 260 pacientes e estão listados na tabela a seguir:

Resumo dos parâmetros farmacocinéticos de ADVATE por faixa etária				
Parâmetro PK (média ± Desvio padrão [DP])	Crianças pequenas (1 mês até < 2 anos) n = 7	Crianças (2 até < 12 anos) n = 56	Adolescentes (12 até < 16 anos) n = 35	Adultos (16 anos e superior) n = 162
AUC total (UI * h/dL)	1240 ± 330	1263 ± 471	1300 ± 469	1555 ± 508
Recuperação incremental ajustada na Cmax (UI/dL por UI/kg)*	2,1 ± 0,5	1,9 ± 0,5	2,1 ± 0,5	2,2 ± 0,6
Meia-vida (h)	8,7 ± 1,4	10,2 ± 2,7	12,0 ± 2,9	13,0 ± 4,0
Cmax (UI/dL)	104 ± 27	97,2 ± 27,1	103 ± 25	112,4 ± 30,3
Tempo médio de permanência (h)	10,4 ± 2,5	12,9 ± 3,7	14,9 ± 4,6	16,4 ± 5,8
Volume de distribuição no estado estacionário (dL/kg)	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,2
Clearance (mL/kg*h)	4,3 ± 1,0	4,5 ± 1,5	4,2 ± 1,2	3,6 ± 1,2

* Calculada como (Cmax - fator VIII basal) dividida pela dose em UI/kg, em que:

Cmax é a medida máxima do fator VIII pós-infusão.

Crianças

Não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as faixas etárias observadas em adultos (16 anos ou mais em comparação com 18 anos ou mais). Entre as crianças (2 até < 12 anos), as crianças mais velhas (5 até < 12 anos) apresentaram valores mais elevados do que as crianças mais jovens (2 até < 5 anos) nos parâmetros farmacocinéticos AUC total, recuperação incremental na Cmax, t_{1/2}, Cmax e

tempo de retenção médio. O parâmetro farmacocinético Vss foi semelhante para ambos os subgrupos de crianças e o CI foi menor em crianças mais velhas (5 até < 12 anos) do que em crianças mais jovens (2 até < 5 anos).

A recuperação corrigida e a meia-vida foram inferiores em cerca de 20% do que nos adultos.

Atualmente, não existem dados sobre a farmacocinética de Advate em pacientes não tratados anteriormente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 vertigem, parestesias, erupção cutânea, rubor, edemas de face, urticária e prurido. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reação de hipersensibilidade do tipo imediata, tais como erupção cutânea, prurido, urticária generalizada, angioedema, hipotensão (por exemplo, vertigem ou síncope), choque e desconforto respiratório agudo (por exemplo, opressão torácica, sibilância). 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.

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 e 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 no tratamento

Caso um acesso venoso central seja necessário, atenção deve ser dada às complicações, por exemplo, infecções locais, bactеремия e trombose do cateter.

Gravidez e lactação

Não foram conduzidos estudos de reprodução em animais com Advate. Com base na ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, não há experiência em relação ao uso de Advate durante a gravidez e a lactação. 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.

Efeito sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas

Nenhum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas foi observado.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações do produto com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Advate possui validade por 24 meses, quando conservado sob refrigeração a um temperatura entre +2 – +8°C e protegido da luz. O produto não deve ser congelado. Durante o prazo de validade o produto pode ser mantido em temperatura até 30°C por um período que não excede 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.

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

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

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

O medicamento é administrado via intravenosa após a reconstituição com a água para injetáveis fornecida. Descartar os resíduos apropriadamente.

Reconstituição: Usar técnica asséptica.

1. Permitir que ADVATE (liofilizado) e o diluente (água para injetáveis) atinjam a temperatura entre 15 – 25 °C.
2. Remover as tampas protetoras dos frascos para injetáveis com o liofilizado e a água para injetáveis.
3. Limpar as tampas de borracha com compressas embebidas em álcool. Colocar os frascos para injetáveis 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. Agora 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 parenterais 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 injete 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

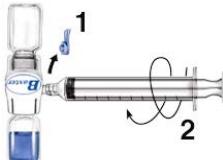
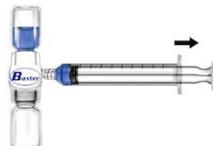


Fig. e



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. Uma dose de 1750UI de Advate administrado a um paciente de 70Kg deve ser esperado um resultado no pico do aumento do fator VIII pós-infusão de 1750UI X {[2UI/dL] / [UI/Kg]} / [70Kg] = 50UI/dL (50% do normal).
2. Um pico de nível de 70% é requerido em uma criança de 40Kg. Nesta situação, a dose apropriada seria 70UI/dL {[2UI/dL] / [UI/Kg]} X 40Kg = 1400UI.
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 (p. ex.: meia-vida, recuperação “in vivo”) ao Advate.

Sob certas circunstâncias (p. ex.: 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.

Pacientes com inibidores

Em pacientes com alto título de inibidores de fator 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 pela dor) a 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 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 12 a 24 horas (8 a 24 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 40UI 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 50UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo 3 a 4 vezes por semana.

Altas doses (40 a 100UI/Kg) pode ser utilizada para proteção durante longos períodos de tempo (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 infusão em bolus simples começando 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.
--------------------------	------------------------------------	--

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Durante os estudos clínicos com Advate, um total de 93 reações adversas (ADRs) foram apresentadas em 45 dos 418 pacientes tratados. Os efeitos colaterais associados com o maior número de pacientes foram inibidores do fator VIII, cefaleia e febre. Do total de 93 efeitos colaterais com relação causal com Advate, nenhum foi observado em recém-nascidos, 30 foram relatados em 20/60 crianças pequenas, 7 em 3/68 crianças, 10 em 5/38 adolescentes e 46 em 17/147 adultos.

Frequência de efeitos colaterais em estudos clínicos e em notificações espontâneas

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
Infecções	influenza, laringite	Incomum
Sistemas circulatório e linfático	inibição do fator VIII	Comum
	linfangite	Incomum
Coração	palpitações	Incomum
Sistema imunológico	reação anafilática, hipersensibilidade, edema de face	Desconhecido
Sistema nervoso	cefaleia	Comum
	vertigem, alteração do paladar, enxaqueca, capacidade restrita de memória, tremor, síncope	Incomum
Olhos	inflamação ocular	Incomum
Vasos	rubor, hematoma, palidez	Incomum
Sistema respiratório	dispneia	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	diarreia, náusea, dor abdominal superior, vômito	Incomum
Pele	hiper-hidrose, prurido, erupção cutânea, urticária	Incomum
Distúrbios gerais e reações no local de aplicação	febre	Comum
	dor torácica, desconforto torácico, edema periférico, calafrios, sensação anormal, hematoma no local da punção vascular	Incomum
	reação no local da injeção, fadiga, mal-estar	Desconhecido
Investigações	hematócrito reduzido, anormalidades laboratoriais, fator de coagulação VIII reduzido, monócitos aumentados (a queda inesperada dos níveis do fator de	Incomum

	coagulação VIII ocorreu no pós-operatório [10º – 14º dia pós-operatório] em pacientes com infusão contínua de Advate. A coagulação sanguínea foi mantida durante todo o tempo e tanto o nível plasmático de fator VIII quanto a taxa de liberação 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)	
	aumento do número de granulócitos eosinófilos	Desconhecido
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos relacionados	complicações após o tratamento, hemorragia após o tratamento, reação no local de administração	Incomum

Descrição de efeitos colaterais individuais**Desenvolvimento de inibidores**

Em um estudo não controlado concluído, formado por 16 de 45 (35,6 %) 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.

A antigenicidade neonatal de Advate foi avaliada em pacientes previamente tratados. Em estudos clínicos com 276 pacientes que receberam Advate, incluindo crianças (idade: ≤ 2 anos até < 12 anos), adolescentes (≤ 12 anos até < 16 anos) e adultos (idade: ≥ 16 anos) com diagnóstico de hemofilia A grave a moderada (FVIII ≤ 2 %) e exposição prévia a concentrados de fator VIII (≥ 150 dias em adultos e crianças mais velhas e > 50 dias em crianças com idade < 6 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.

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, prurido, 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 vertigem, parestesias, erupção cutânea, rubor, edemas de face, urticária e prurido.

Crianças e adolescentes

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.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum sintoma de superdose com fator de coagulação VIII foi relatado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Reg. MS nº 1.0683.0174

Farm. Resp.: Jônio Gurgel Moraes

CRF/SP 10.616

Fabricado por:

Baxter BioScience Manufacturing Sàrl – Neuchatel, Suíça

ou

Baxter AG, Viena, Áustria

Embalado por:

Baxter S.A. – Lessines, Bélgica

Importado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Avenida Alfredo Egídio de Souza Aranha, 100

Bloco C - 6ºandar - CEP: 04726-908

São Paulo – SP

CNPJ: 49.351.786/0001-80

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor

Tel.: 08000 12 5522

www.baxter.com.br

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (13/08/2014).



Histórico de Alterações de Bula