
Zonovate®
alfaturoctocogúe
fator VIII de coagulação recombinante

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zonovate®
alfaturoctocogúe (fator VIII de coagulação recombinante)

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado e diluente para solução injetável

Cada embalagem de Zonovate® contém:
1 frasco com pó + 4 mL de diluente na seringa preenchida + 1 haste do êmbolo + 1 adaptador de frasco

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 2000 UI de fator VIII de coagulação recombinante (rDNA), alfaturoctocogúe.

Excipientes:

Pó liofilizado: cloreto de sódio, L-histidina, sacarose, polissorbato 80, L-metionina, cloreto de cálcio di-hidratado, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

Diluente: cloreto de sódio, água para injetáveis.

Após reconstituição, Zonovate® contém aproximadamente 500 UI/mL de fator VIII de coagulação recombinante (rDNA), alfaturoctocogúe.

A atividade específica de Zonovate® é de aproximadamente 8.300 UI/mg de proteína.

O alfaturoctocogúe (fator VIII de coagulação recombinante (rDNA)) é uma proteína purificada que tem 1.445 aminoácidos com uma massa molecular aproximada de 166 kDa. Ele é produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO).

É um fator VIII de terceira geração, produzido sem adição de proteínas de origem humana ou animal no processo celular, na purificação ou na formulação final. O alfaturoctocogúe, fator VIII de coagulação recombinante, possui um domínio B truncado (consiste em 21 aminoácidos do domínio B endógeno) sem qualquer outra modificação na sequência de aminoácidos.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Após a reconstituição, 1 mL da solução contém 3 mg de sacarose.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zonovate® é indicado para tratamento e profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII). Zonovate® pode ser usado por todas as faixas etárias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica em relação a profilaxia e tratamento de sangramentos foi investigada e o efeito profilático de Zonovate® foi confirmado em crianças e adultos.

A taxa anualizada de sangramento (ABR, do inglês *annualised bleeding rate*) geral durante o tratamento preventivo foi de 3,00 sangramentos/paciente/ano.

A taxa anualizada de sangramento em regime preventivo menos frequente (2 vezes por semana ou a cada 3 dias) em pacientes tratados previamente (PTPs, do inglês *previously treated patients*) foi de 2,01 sangramentos/paciente/ano.

A taxa anualizada de sangramento em regime preventivo 3 vezes por semana ou em dias alternados em pacientes tratados previamente foi de 2,91 sangramentos/paciente/ano.

Ao reunir os dados de todos os estudos, foi observada uma taxa de sucesso de 89,1% para o tratamento de sangramentos. Excluindo os sangramentos para os quais não houve desfecho relatado (N = 45), obteve-se uma taxa de sucesso de 90,4%.

Um total de 2.794 (88,6%) sangramentos foram resolvidos com 1-2 infusões de Zonovate[®], indicando que a eficácia clínica de Zonovate[®] no tratamento de sangramentos é semelhante à de outros produtos de fator VIII de coagulação recombinante.

A hemostasia foi bem-sucedida em 30 (100%) cirurgias, indicando que Zonovate[®] tem efeito hemostático durante e após a cirurgia.

Quatro estudos clínicos multicêntricos, abertos, não controlados foram realizados para avaliar a segurança e a eficácia de Zonovate[®] na prevenção e no tratamento de hemorragias e durante cirurgias em pacientes com hemofilia A grave (atividade de FVIII \leq 1%). Três desses estudos foram realizados com pacientes tratados previamente e o quarto estudo com pacientes não tratados previamente (PUPs, do inglês *previously untreated patients*). Os estudos incluíram 297 pacientes expostos; 175 pacientes adolescentes ou adultos (a partir de 12 anos de idade), tratados previamente, sem inibidores (\geq 150 dias de exposição), 63 pacientes pediátricos (menores de 12 anos de idade), tratados previamente, sem inibidores (\geq 50 dias de exposição) e 59 pacientes (menores de 6 anos de idade) não tratados previamente. Um total de 188 de 238 pacientes tratados previamente continuaram no estudo de extensão de segurança. O tratamento com Zonovate[®] mostrou-se seguro e apresentou o potencial hemostático e preventivo pretendido. Durante uma exposição acumulada de mais de 140.000 dias (correspondente a 932,1 pacientes/ano), não foi observado desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII nos estudos clínicos com pacientes tratados previamente. Na fase principal do estudo com pacientes não tratados previamente, foi observado desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII em 24 de 59 pacientes.

Sangramentos traumáticos foram mais frequentes entre os pacientes pediátricos enquanto hemorragias espontâneas foram mais frequentes entre adolescentes e adultos. A vasta maioria dos sangramentos foi de gravidade leve/moderada e mais frequentemente localizados nas articulações. Uma avaliação global da eficácia foi realizada pelo paciente (para tratamento domiciliar) ou pelo investigador do centro de estudo (para tratamento sob supervisão médica) utilizando uma escala de 4 pontos: excelente, boa, moderada ou nenhuma. Se a resposta hemostática foi classificada como excelente ou boa, o tratamento do sangramento foi considerado um sucesso. Se a resposta hemostática foi classificada como moderada ou nenhuma, o tratamento foi considerado como falho. A taxa de sucesso global para o tratamento de hemorragias, quando agrupados todos os estudos, foi de 89,1%. Dos 3.153 sangramentos relatados, 2.809 (89,1%) foram classificados como excelente ou boa, 274 (8,7%) como moderada, 25 (0,8%) sem nenhuma resposta e 45 (1,4%) com resposta desconhecida em relação ao tratamento com Zonovate[®]. Dos 3.153 sangramentos reportados observados em 260 dos 297 pacientes, 2.794 (88,6%) sangramentos foram resolvidos com 1-2 infusões de Zonovate[®].

A taxa anualizada de sangramento estimada, quando agrupados todos os estudos, foi de 3,00 sangramentos/paciente/ano durante a profilaxia.

Dois dos estudos pivotais incluíram um sub-estudo cirúrgico à parte para os pacientes que, durante o período do estudo principal, necessitassem ser submetidos a um procedimento cirúrgico maior ou menor que demandasse pelo menos 7 dias de tratamento diário com fator VIII, incluindo o dia da cirurgia. Um total de 30 cirurgias foram realizadas em 25 pacientes, das quais 26 foram grandes cirurgias e 4 foram de menor porte. A maioria dos pacientes submetidos a cirurgia eram adultos. A resposta hemostática foi bem-sucedida em 100% das cirurgias, tanto durante quanto após a cirurgia.

- Pacientes tratados previamente (PTPs)

Três estudos clínicos multicêntricos, abertos, não controlados foram realizados para avaliar a segurança e eficácia de Zonovate[®] na prevenção e tratamento de sangramentos em pacientes com hemofilia A grave (atividade de FVIII \leq 1%) tratados previamente sem inibidores.

Os estudos incluíram 238 pacientes expostos; 151 pacientes adultos a partir de 18 anos de idade, 24 pacientes adolescentes de 12 a 18 anos de idade, 32 pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade e 31 pacientes

pediátricos menores de 6 anos de idade. O tratamento com Zonovate® mostrou-se seguro e teve o efeito hemostático e preventivo pretendido. Durante uma exposição acumulada de mais de 130.000 dias (correspondendo a 854,9 paciente/ano), não foi observado desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII nos estudos clínicos em pacientes com hemofilia A tratados previamente. Os sangramentos traumáticos foram mais frequentes entre pacientes pediátricos, enquanto os sangramentos espontâneos foram mais frequentes entre os adolescentes e adultos. A grande maioria dos sangramentos foi de gravidade leve/moderada e mais frequentemente localizados nas articulações. Uma avaliação geral da eficácia foi realizada pelo paciente (para tratamento domiciliar) ou pelo investigador local do estudo (para tratamento sob supervisão médica) utilizando uma escala de 4 pontos: excelente, boa, moderada ou nenhuma. Se a resposta hemostática fosse classificada como excelente ou boa, o tratamento do sangramento era considerado um sucesso. Se a resposta hemostática fosse classificada como moderada ou nenhuma, o tratamento era considerado como falho. A taxa de sucesso geral para o tratamento de sangramentos, quando considerado todos os estudos, foi de 89,2%. Dos 2.793 sangramentos, 2.492 (89,2%) foram classificados como excelente ou bom na resposta ao tratamento com Zonovate®, 244 (8,7%) foram classificados como moderados, 23 (0,8%) foram classificados como não tendo resposta e, para 34 (1,2%), a resposta ao tratamento com Zonovate® foi desconhecida. Dos 2.793 sangramentos reportados observados em 206 pacientes, 2.504 (89,6%) dos sangramentos foram resolvidos com 1-2 injeções de Zonovate®.

- Pacientes não tratados previamente (PUPs)

Um estudo clínico multicêntrico, aberto, não controlado está sendo conduzido para avaliar a segurança e eficácia de Zonovate® na prevenção e tratamento de sangramentos em pacientes com hemofilia A grave (atividade FVIII $\leq 1\%$) não tratados previamente. A fase principal incluiu 59 pacientes expostos. O tratamento com Zonovate® mostrou-se seguro e teve o efeito hemostático e preventivo pretendido. Durante uma exposição acumulada de mais de 6.000 EDs (do inglês, *exposure days*) (77,1 pacientes/ano), o desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII foi observado em 24 pacientes não tratados previamente, com 15 inibidores de título alto e 9 inibidores de título baixo. O tempo médio para o desenvolvimento do inibidor foi de 14,1 EDs. As mutações genéticas de alto risco foram identificadas em 91,7% do total dos inibidores e em 93,3% dos inibidores de alto título. A profilaxia de Zonovate® preveniu efetivamente o sangramento em pacientes não tratados previamente com uma média de ABR estimada de 4,40 e mediana de 2,81. A maioria dos sangramentos foi de gravidade leve/moderada e mais frequentemente subcutâneos. A avaliação para a eficácia hemostática foi realizada da mesma forma que para os pacientes tratados previamente. A taxa de sucesso geral para o tratamento de sangramentos foi de 88,1%. Dos 360 sangramentos, 317 (88,1%) foram classificados como excelente ou bom na resposta ao tratamento com Zonovate®, 30 (8,3%) foram classificados como moderados, 2 (0,6%) foram classificados como não tendo resposta e, para 11 (3,1%), a resposta ao tratamento com Zonovate® foi desconhecida. Dos 360 sangramentos reportados observados em 54 pacientes, 290 (80,5%) sangramentos foram resolvidos com 1-2 injeções de Zonovate®.

Dados de ITI (Indução de Tolerância Imune) foram coletados em pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores contra o fator VIII. Durante o estudo clínico com PUPs, 20 pacientes foram tratados com ITI e 10 pacientes completaram ITI ao fim da fase principal.

Referências:

1. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia*. 2013;19:691–7.
2. Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia*. 2013;19:698–705.
3. Ozelo M et al – Long-term patterns of safety and efficacy of bleeding prophylaxis with turoctocog alfa (NovoEight) in previously treated patients with severe haemophilia A: interim results of the guardian® 2 extension trial. *Haemophilia* (2015), 21, e411--e455.
4. Ozelo M et al – Abstract - Guardian™4: Safety and efficacy of turoctocog alfa in prevention and treatment of bleeds in previously untreated patients with haemophilia A. Presented at: European Association for Haemophilia and Allied Disorders - 11th Annual Congress. 07.Fev.2018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, fator sanguíneo VIII de coagulação.

Mecanismo de ação

O alfaturoctocogue (fator VIII de coagulação recombinante (rDNA)) é uma proteína purificada que tem 1.445 aminoácidos com uma massa molecular aproximada de 166 kDa (calculada excluindo as modificações pós-translacionais). A molécula do alfaturoctocogue é um polipeptídeo que contém uma cadeia pesada de 87 kDa e uma cadeia leve de 79 kDa mantidas unidas por interações não covalentes. No fator VIII endógeno, a cadeia pesada contém diferentes comprimentos de domínio B, já no alfaturoctocogue, o domínio B é truncado com 21 resíduos de aminoácidos. Seis locais potenciais para a sulfatação de tirosina foram demonstrados serem sulfatados na molécula de alfaturoctocogue. O local de sulfatação de tirosina presente no resíduo Tyr1680 (no domínio B completo endógeno), que é importante para a ligação ao fator de von Willebrand, foi demonstrado estar totalmente sulfatado na molécula de alfaturoctocogue.

O Zonovate® contém o fator VIII de coagulação recombinante (rDNA), alfaturoctocogue, uma glicoproteína que tem a mesma estrutura que o fator VIII humano quando ativado, e modificações pós-translacionais semelhantes àquelas da molécula derivada do plasma.

Quando injetado em um paciente com hemofilia A, o fator VIII se liga ao fator endógeno de von Willebrand presente na circulação. O complexo fator VIII/fator de von Willebrand é composto por duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas. O fator VIII ativado atua como um cofator do 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 pode ser formado. A hemofilia A é um distúrbio hereditário da coagulação do sangue, com herança ligada ao sexo, resultando na diminuição dos níveis de fator VIII:C e podendo causar sangramentos em articulações, músculos e órgãos internos, quer espontaneamente, quer como resultado de trauma por acidente ou cirurgia. Com o tratamento de reposição, os níveis plasmáticos do fator VIII elevam-se, permitindo uma correção temporária da deficiência do fator e da tendência hemorrágica.

Propriedades farmacocinéticas

Todos os estudos farmacocinéticos com o Zonovate® foram realizados em pacientes previamente tratados com hemofilia A grave (FVIII ≤ 1%). A análise das amostras de plasma foi realizada tanto com o teste de coagulação de um estágio (coagulométrico) quanto com o teste cromogênico.

Os parâmetros farmacocinéticos de uma dose única de Zonovate® estão listados a seguir na tabela 1 para o teste de coagulação de um estágio e na tabela 2 para o teste cromogênico.

Tabela 1 - Farmacocinética de uma dose única de Zonovate® em pacientes com hemofilia A grave (FVIII ≤ 1%), teste de coagulação de um estágio.

Parâmetro	0 - < 6 anos	6 - < 12 anos	≥ 12 anos
	n = 14	n = 14	n = 33
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
Recuperação incremental (UI/mL) / (UI/Kg)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)
AUC ((UI x h) / mL)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
CL (mL/h/Kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
t ½ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
Vss (mL/Kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
Cmax (UI/mL)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1,226 (0,41)
MRT (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Tabela 2 - Farmacocinética de uma dose única de Zonovate® em pacientes com hemofilia A grave (FVIII ≤ 1%), teste cromogênico.

Parâmetro	0 - < 6 anos	6 - < 12 anos	≥ 12 anos
	n = 14	n = 14	n = 33
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
Recuperação incremental (UI/mL) / (UI/Kg)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
AUC ((UI x h) / mL)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
CL (mL/h/Kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
t ½ (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
Vss (mL/Kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
Cmax (UI/mL)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
MRT (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Os parâmetros farmacocinéticos foram comparáveis entre pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade e pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade. Foi observada variação nos parâmetros farmacocinéticos do Zonovate® entre pacientes pediátricos e pacientes adultos. O maior CL e a menor t_{1/2} vistos em pacientes pediátricos, em comparação com pacientes adultos com hemofilia A, podem ser parcialmente atribuídos ao já conhecido maior volume plasmático por quilograma de peso corporal dos pacientes mais jovens.

Um estudo multicêntrico, randomizado e cego foi conduzido para avaliar o desempenho dos testes laboratoriais e a atividade e variabilidade do Zonovate® em amostras de plasma de pacientes com hemofilia A em uma simulação pós-injeção de FVIII, abrangendo diversos laboratórios com diferentes metodologias e reagentes usados na rotina de cada serviço. Participaram do estudo um total de 36 laboratórios, sendo que 33 laboratórios utilizaram o teste de coagulação de um estágio (coagulométrico), 5 utilizaram o teste cromogênico e 2 laboratórios utilizaram ambos os testes. As estimativas para os valores-alvo de Zonovate® foram consideradas comparáveis e consistentes entre os laboratórios participantes.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica e de toxicidade de doses repetidas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da fórmula e de conhecida reação alérgica a proteínas de hamster.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Como acontece com qualquer produto proteico intravenoso, reações de hipersensibilidade do tipo alérgicas são possíveis com Zonovate®. O produto contém vestígios de proteínas de hamster, que, em alguns pacientes, podem causar reações alérgicas. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os pacientes devem ser aconselhados a interromper o uso do Zonovate® imediatamente e entrar em contato com o médico e/ou buscar tratamento médico de emergência. Os pacientes devem ser informados dos primeiros sinais da reação de hipersensibilidade, incluindo prurido, urticária generalizada, aperto no peito, respiração ofegante, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque anafilático, padrões médicos atuais de tratamento para choque anafilático devem ser implementados.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, quantificada em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma, utilizando o método modificado. O risco de desenvolver inibidores está relacionado com a severidade da doença bem como com a exposição ao fator VIII, sendo que o maior risco está nos primeiros 50 dias de exposição, mas continua ao longo da vida, embora o risco seja incomum.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores irá depender do título do inibidor, com baixo título apresentando menor risco de resposta clínica insuficiente do que inibidores de alto título. Em geral, todos os pacientes tratados com medicamentos com fator VIII devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores através de uma observação clínica atenta e de testes laboratoriais de rotina. Se a atividade do fator VIII esperada não for atingida ou se o sangramento não for controlado com a dose apropriada, deve ser realizado um teste para pesquisa de inibidor do fator VIII. Em pacientes com inibidores, o tratamento com fator VIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. O tratamento destes pacientes deve ser conduzido por médicos com experiência no cuidado da hemofilia e dos inibidores de fator VIII.

Toda vez que Zonovate® for administrado a um paciente, é fortemente recomendado que o nome e o número do lote do produto sejam registrados junto à ficha do paciente a fim de manter uma relação entre o paciente e o medicamento administrado.

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deverá ser considerado o risco de complicações relacionadas com o DAVC, incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local do cateter.

Considerações relacionadas ao excipiente

Após reconstituição, este medicamento contém 0,31 mmol de sódio (corresponde a 18 mg de cloreto de sódio) por mL de solução reconstituída. Essa informação deve ser considerada para pacientes que seguem uma dieta controlada de sódio.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas são aplicáveis para adultos ou crianças.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas

Zonovate® não tem influência sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com Zonovate®.

- Fertilidade

Não se sabe como Zonovate® pode afetar a fertilidade.

- Mulheres com potencial para engravidar/ contracepção em homens e mulheres

Não há informação disponível.

- Gravidez e lactação

Com base na rara ocorrência da hemofilia A em mulheres, a experiência em relação ao uso do fator VIII durante a gravidez e a amamentação não está disponível. Portanto, Zonovate® só deve ser usado durante a gravidez e a lactação se claramente indicado.

Categoria de risco na gravidez: “C”.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação dos produtos com fator de coagulação humano FVIII (rDNA) com outros medicamentos foram relatadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Zonovate® deve ser armazenado sob refrigeração (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem original para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 30 meses.

Durante o período de validade e antes de ser reconstituído, o produto pode ser armazenado sob temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) por um período único não superior a 9 meses. Uma vez que o produto for retirado do refrigerador, ele não deve voltar a ser armazenado sob refrigeração.

Anote a data de início do armazenamento sob temperatura ambiente na embalagem do produto.

Após reconstituição:

O produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição.

Se o medicamento reconstituído não for usado imediatamente, o mesmo pode ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 °C – 30 °C) por até 4 horas ou em refrigerador (entre 2 °C – 8 °C) por até 24 horas.

O produto reconstituído não utilizado, que foi armazenado sob temperatura ambiente (entre 15 °C – 30 °C) por mais de 4 horas e quando armazenado entre 2 °C – 8 °C por mais de 24 horas, deve ser descartado.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

O pó deve estar branco ou levemente amarelado ou em forma de massa friável. O diluente presente na seringa deve estar límpido e incolor.

A solução reconstituída deve ser clara a levemente opalescente. Não infunda a solução se você notar aspecto turvo ou material particulado.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas,

não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. As embalagens coletoras contendo as agulhas e os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seringas devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, feitos de papel e que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico especialista no tratamento de hemofilia.

Método de administração

Uso intravenoso.

A taxa de injeção recomendada para Zonovate® é 1 – 2 mL/min.

A taxa deve ser determinada de acordo com o nível de comodidade do paciente.

Para obter instruções sobre a reconstituição do medicamento, antes da administração, vide Instruções de uso, no final desta bula.

Posologia

A dosagem e a duração do tratamento de reposição dependem da gravidade da deficiência do fator VIII, da localização e extensão da hemorragia e da condição clínica do paciente.

O número de unidades do fator VIII administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas com o padrão atual da OMS para produtos de fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa em porcentagem (em relação ao nível plasmático normal) ou em Unidades Internacionais (em relação a um padrão internacional para o fator VIII plasmático).

Uma UI de atividade do fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII presente em um mL de plasma humano normal.

Tratamento sob demanda

O cálculo da dose necessária do fator VIII baseia-se no conhecimento empírico de que 1 UI de fator VIII por Kg de peso corporal aumenta a atividade do fator VIII no plasma em 2 UI/dL. A dose necessária é determinada através da seguinte fórmula:

Unidades necessárias (UI) = peso corporal (Kg) x aumento do fator VIII desejado (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/Kg por UI/dL).

A quantidade a ser administrada e a frequência da administração devem sempre ser individualmente ajustadas para alcançar a eficácia clínica desejada.

No caso dos eventos hemorrágicos listados a seguir, a atividade do fator VIII não deve cair abaixo do nível de atividade plasmática (em % do normal ou UI/dL) no período correspondente. A seguinte tabela pode ser utilizada para orientar a dosagem em episódios hemorrágicos e cirurgias:

Tabela 3 – Guia para dosagem em episódios hemorrágicos e cirurgias:

Gravidade da hemorragia / Tipo de procedimento cirúrgico	Nível necessário de FVIII (%) (UI/dL)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia Leve Hemartroses em estágios iniciais, hematomas musculares ou em cavidade oral.	20-40	Repetir a cada 12-24 horas, por pelo menos 1 dia, até que o episódio de sangramento seja resolvido
Moderada Hemartroses mais extensas, grandes hematomas musculares.	30-60	Repetir a cada 12-24 horas durante 3-4 dias ou mais, até que a dor e a perda funcional sejam resolvidas.
Grave Hemorragias que põe em risco a vida	60-100	Repetir a cada 8-24 horas, até

do paciente.		que o paciente esteja estabilizado.
Cirurgia Pequenas cirurgias Incluindo extração dentária.	30-60	Se necessário, repetir a cada 24 horas, por pelo menos 1 dia, até a cicatrização.
Grandes cirurgias	80-100 (pré e pós-operatório)	Repetir a cada 8-24 horas até a cicatrização da lesão; e então ajustar o tratamento para manter a atividade do fator VIII entre 30% a 60% (UI/dL) por, pelo menos, mais 7 dias.

Profilaxia

Para o tratamento profilático de longa duração em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais recomendadas são 20-40 UI de fator VIII por Kg de peso corporal a cada dois dias ou 20-50 UI de fator VIII por Kg de peso corporal de duas a três vezes por semana. Em alguns casos, especialmente em pacientes mais jovens, intervalos menores entre as doses ou doses mais altas podem ser necessários.

Monitoramento do tratamento

Durante o transcorrer do tratamento, aconselha-se a apropriada determinação dos níveis de fator VIII para servir de orientação para a dose a ser administrada, bem como a frequência das infusões. No caso de grandes intervenções cirúrgicas, em particular, é indispensável o monitoramento preciso da terapia de reposição por meio da análise da atividade do fator VIII plasmático. Alguns pacientes podem apresentar variações na resposta ao fator VIII, alcançando diferentes níveis de recuperação *in vivo* e demonstrando diferentes meias-vidas.

Pacientes idosos

Não há experiência clínica em pacientes > 65 anos.

População pediátrica

Para profilaxia de longo prazo em pacientes com idade inferior a 12 anos, são recomendadas doses de 25 a 50 UI de fator VIII por Kg de peso corporal a cada 2 dias ou 25 a 60 UI de fator VIII por Kg de peso corporal 3 vezes por semana. Para pacientes pediátricos acima de 12 anos a dose recomendada é a mesma que para adultos.

Cirurgia

Há experiência limitada em grandes cirurgias em pacientes pediátricos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Descrição das reações adversas

Durante todos os estudos clínicos com Zonovate[®], um total de 35 reações adversas foram relatadas em 23 dos 242 pacientes tratados previamente que foram expostos ao Zonovate[®]. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram reações no local da aplicação, dose administrada incorretamente e aumento das enzimas hepáticas. Das 35 reações adversas, 2 foram relatadas em 1 de 31 pacientes com menos de 6 anos de idade, nenhuma em pacientes de 6 a 12 anos de idade, 1 em 1 dos 24 pacientes entre 12 e 18 anos de idade e 32 em 21 dos 155 adultos (≥18 anos).

Pacientes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra fator VIII. Se tais inibidores ocorrerem, esta condição pode se manifestar como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, é recomendado contatar um centro especializado em hemofilia.

Raramente, hipersensibilidade ou reação alérgica (situação a qual pode incluir: angioedema, queimação e ardor na região da infusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, prurido, hipotensão, letargia, náusea, agitação, taquicardia, aperto no peito, formigamento, vômito e respiração ofegante) tem sido observada e pode, em alguns casos, progredir para um quadro de anafilaxia grave (incluindo choque).

Lista tabular de reações adversas

A tabela apresentada a seguir está de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA (SOC e Nível de Termo Preferido).

As frequências têm sido avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100)

a <1/10), incomum ($\geq 1/1.000$ a <1/100), rara ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000), muito rara (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis).
Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4 - Frequência de reações adversas ao medicamento em estudos clínicos

Sistemas	Frequência * em PTPs	Frequência* em PUPs	Reação adversa
Distúrbios do sistema hematológico e linfático		Muito comum	Inibição do fator VIII
Distúrbios psiquiátricos	Incomum		Insônia
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum		Dor de cabeça, tontura, sensação de queimação
Distúrbios cardíacos	Incomum		Taquicardia sinusal, infarto agudo do miocárdio
Distúrbios vasculares	Incomum		Hipertensão, linfedema, hiperemia
		Comum	Rubor da pele, tromboflebite superficial
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Comum	Erupção cutânea, erupção eritematosa
	Incomum		Erupção cutânea, queratose liquenoide, sensação de queimação na pele
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo	Incomum		Dor e rigidez músculo-esquelética, artropatia, dores nas extremidades
		Comum	Hemartrose, hemorragia muscular
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Comum	Tosse
Distúrbios gerais e condições no local da aplicação	Comum		Reações no local da aplicação**
		Comum	Pirexia, eritema no local de inserção do cateter
	Incomum		Fadiga, sensação de calor, edema periférico, pirexia
Achados de exame	Comum		Aumento das enzimas hepáticas***
		Comum	Anticorpo anti-fator VIII positivo
	Incomum		Aumento da frequência cardíaca
Distúrbios gastrointestinais		Comum	Vômito
Ferimentos, intoxicações e complicações em procedimentos.	Comum		Dose administrada incorretamente
		Comum	Reação relacionada a infusão
	Incomum		Contusão
Problemas com o produto		Comum	Formação de trombo no dispositivo

* Calculado com base no número total de pacientes individuais em todos os estudos clínicos (301), dos quais 242 eram pacientes tratados previamente (PTPs) e 59 eram pacientes não tratados previamente (PUPs).

** Reações no local da aplicação incluem eritema, extravasamento e prurido no local.

*** Aumento das enzimas hepáticas inclui alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamiltransferase e bilirrubina.

Durante uma exposição acumulada de mais de 130.000 EDs (854,9 pacientes/ano) o desenvolvimento do inibidor contra o fator VIII não foi observado em 269 pacientes tratados previamente em 3 estudos clínicos e 4 estudos farmacocinéticos.

Durante uma exposição acumulada de mais de 6.000 EDs (77,1 pacientes/ano) na fase principal do estudo clínico com pacientes não tratados previamente, foi observado desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII em 24 de 56 (42,9%) pacientes. O tempo médio para o desenvolvimento do inibidor foi de 14,1 EDs. Mutações genéticas de alto risco foram identificadas em 91,7% do total e 93,3% dos inibidores de alto título. Nenhum outro fator foi significativamente associado ao desenvolvimento de inibidor.

Pacientes pediátricos

Em estudos clínicos envolvendo 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 e 12 anos de idade e 24 adolescentes entre 12 e 18 anos de idade com hemofilia A grave, nenhuma diferença no perfil de segurança de Zonovate® foi observada entre estes pacientes e pacientes adultos.

Descrição das reações adversas selecionadas em PUPs

Um total de 36 reações adversas foi reportado em 32 de 59 pacientes expostos ao Zonovate®. A reação adversa mais frequentemente reportada foi a inibição do fator VIII. Na fase principal do estudo clínico, o desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII foi observado em 24 de 56 (42,9%) pacientes não tratados previamente: 15 (26,8%) de título elevado e 9 (16,1%) de baixo título.

Descrição das reações adversas de dados de pós-comercialização

Nenhuma nova informação significativa que afetasse o perfil de segurança do Zonovate® foi recebida de dados de pós-comercialização. No geral, a distribuição, padrão e tipo de eventos adversos recebidos de dados de pós-comercialização são comparáveis aos eventos adversos dos estudos clínicos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum sintoma de superdose com o fator VIII de coagulação recombinante tem sido relatado.

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

DIZERES LEGAIS:

Registro M.S.: 1.1766.0034

Farmacêutico Responsável:

Luciane M. H. Fernandes – CRF/PR nº 6002

Fabricante (pó):

Novo Nordisk A/S

Gentofte, Dinamarca

Fabricante (diluyente):

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha

Embalado por:

Novo Nordisk A/S

Kalundborg, Dinamarca

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Francisco Munõz Madrid, 625

São José dos Pinhais/PR

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/07/2020.



Zonovate® é marca registrada de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.

© 2020

Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de Zonovate®

LEIA ESTAS INSTRUÇÕES CUIDADOSAMENTE ANTES DE USAR ZONOVATE®.

Zonovate® é disponibilizado em forma de pó. Antes da injeção (administração) ele deve ser reconstituído com o diluente presente na seringa. O diluente é uma solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

Zonovate® reconstituído deve ser injetado na sua veia (injeção intravenosa).

O conteúdo da embalagem do medicamento é destinado para reconstituir e injetar Zonovate®.

Você também precisará de um kit de administração (tubo e agulha borboleta), lenços estéreis umedecidos com álcool (*swabs*), gaze e bandagem. Estes itens não estão incluídos na embalagem do medicamento.

Não realizar a reconstituição do medicamento sem ter recebido uma prévia orientação do seu médico ou enfermeiro.

Sempre lave suas mãos e certifique que a área ao seu redor esteja limpa.

Quando você prepara e injeta medicamentos diretamente na veia é importante utilizar uma técnica limpa e livre de germes (asséptica). Técnicas impróprias podem introduzir germes que podem infectar o sangue.

Não abra a embalagem do medicamento até que você esteja pronto para usá-lo.

Não utilize os componentes da embalagem se estes tiverem caído ou sido danificados. Use uma nova embalagem.

Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Use uma nova embalagem. O prazo de validade está impresso na embalagem externa, no frasco, no adaptador de frasco e na seringa preenchida.

Não utilize este medicamento caso suspeite que ele esteja contaminado. Use um medicamento novo.

Não descarte qualquer um dos componentes até que a solução reconstituída seja injetada.

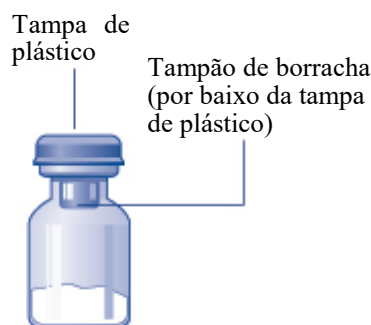
O conteúdo da embalagem deve ser utilizado uma única vez.

Conteúdo da embalagem:

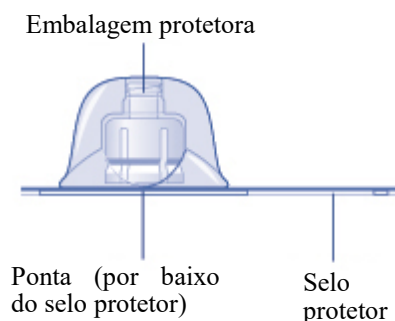
- Frasco com pó de Zonovate®;
- Adaptador de frasco;
- Seringa preenchida com diluente;
- Haste do êmbolo (para conectar à seringa).

Resumo

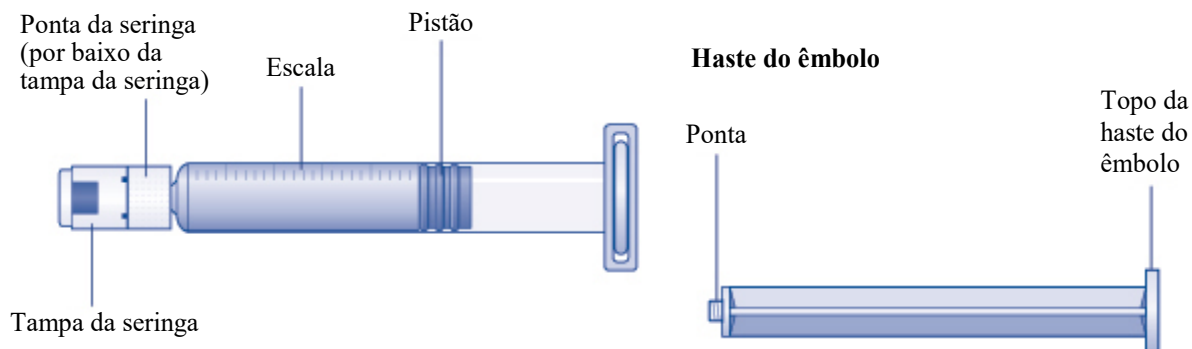
Frasco com pó de Zonovate®



Adaptador do frasco

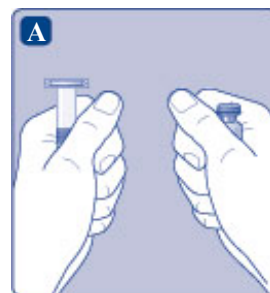


Seringa preenchida com diluente



1. Prepare o frasco e a seringa

- Pegue a quantidade de embalagens de Zonovate[®] que você vai precisar.
- Verifique a data de validade.
- Verifique o nome, a concentração e a cor da embalagem, para certificar-se de que é o produto correto.
- Lave as mãos e seque-as corretamente usando uma toalha limpa ou uma máquina secadora.
- Retire da embalagem o frasco, o adaptador de frasco e a seringa preenchida. Deixe a haste do êmbolo dentro da embalagem.
- Deixe que o frasco e a seringa preenchida alcancem a temperatura ambiente. Você pode fazer isso mantendo-os em suas mãos até senti-los tão quentes quanto as suas mãos.
- Não aqueça o frasco e a seringa preenchida de outra forma.



- Remova a tampa de plástico do frasco. Não use o frasco se a tampa de plástico estiver solta ou ausente.
- Limpe o tampão de borracha com um lenço estéril umedecido com álcool e deixe-o secar por alguns segundos antes de usar, para garantir que ele esteja o mais livre de germes possível.
- Não toque no tampão de borracha com seus dedos, isto pode transferir germes.

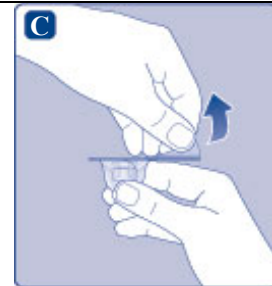


2. Encaixe o adaptador de frasco

- Remova o selo protetor do adaptador de frasco.

Se o selo protetor não estiver totalmente selado à sua embalagem ou íntegro, não use este adaptador no frasco.

Não retire o adaptador de frasco da embalagem protetora com seus dedos. Se você tocar na ponta (parte exposta) do adaptador de frasco, os germes dos seus dedos podem ser transferidos.



- Coloque o frasco sobre uma superfície plana e dura.
- Vire a embalagem protetora (com o adaptador de frasco ainda dentro da embalagem protetora), e encaixe o adaptador de frasco no frasco.

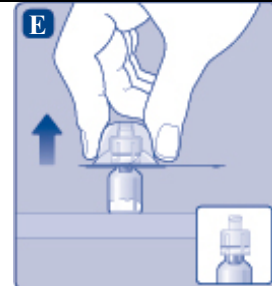
Uma vez encaixado, não retire o adaptador de frasco.



- Pressione levemente para baixo a embalagem protetora com o polegar e o dedo indicador, como mostrado na figura.

Remova a embalagem protetora do adaptador quando este já estiver conectado ao frasco.

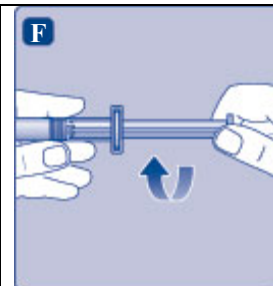
Não levante o adaptador de frasco (quando este estiver encaixado no frasco), ao remover a embalagem protetora.



3. Conecte a haste do êmbolo na seringa

- Segure a haste do êmbolo pelo topo até retirá-la da embalagem. Não toque na haste ou na ponta da haste do êmbolo. Se você tocar na haste ou na ponta da haste, os germes dos seus dedos podem ser transferidos.

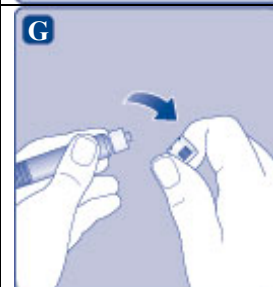
- Conecte imediatamente a haste do êmbolo à seringa, girando a haste no sentido horário, em contato com o pistão no interior da seringa preenchida até sentir uma resistência.



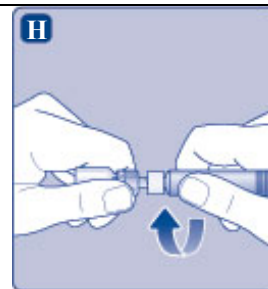
- Remova a tampa da seringa preenchida, forçando-a para baixo até destacá-la completamente.

Não toque na ponta da seringa por baixo da tampa da seringa. Se você tocar, os germes dos seus dedos podem ser transferidos.

Se a tampa da seringa estiver solta ou ausente, não utilize a seringa preenchida.

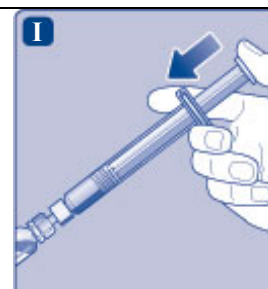


- Rosqueie a seringa preenchida no adaptador de frasco, firmemente, até sentir uma resistência.



4. Reconstituir o pó com o solvente

- Segure a seringa preenchida levemente inclinada, com o frasco apontando para baixo.
- Empurre a haste do êmbolo até injetar todo o diluente no frasco conectado.



- Mantenha a haste de êmbolo completamente pressionada para baixo e gire o frasco suavemente até que todo o pó seja dissolvido.

Não agite o frasco, pois isso poderá causar a formação de espuma.

- Verifique a solução reconstituída. Ela deve ser clara a levemente opalescente (ligeiramente branca). Se você observar material particulado ou alteração da cor, não use a solução. Utilize uma nova embalagem.



É recomendado utilizar Zonovate® imediatamente após a reconstituição. Caso contrário, o medicamento pode não estar mais estéril e poderá causar infecções.

Se você não puder utilizar imediatamente a solução reconstituída de Zonovate®, ele deve ser utilizado dentro de 4 horas, quando armazenado em temperatura entre 15 °C – 30 °C, ou dentro de 24 horas, quando armazenado em temperatura entre 2°C - 8°C. Armazene o produto reconstituído no frasco, com o adaptador e a seringa conectados.

Não congele a solução reconstituída de Zonovate® ou armazene em outras seringas.

Não armazenar a solução sem orientação do seu médico.

Mantenha a solução reconstituída de Zonovate® protegida da luz direta.

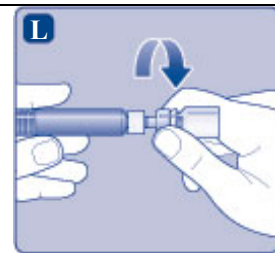


Se a sua dose total requerer mais de um frasco, repita as etapas de A até J para os demais frascos, utilizando adaptador de frasco, seringa preenchida com diluente e haste do êmbolo novos.

- Mantenha a haste do êmbolo completamente pressionada.
 - Vire o frasco conectado à seringa de cabeça para baixo.
 - Pare de empurrar a haste do êmbolo e permita que ela recue por conta própria, enquanto a solução reconstituída preenche a seringa.
 - Puxe a haste do êmbolo suavemente para baixo até que toda a solução reconstituída tenha sido aspirada para dentro da seringa.
 - No caso de você precisar apenas de parte da dose reconstituída, use a escala da seringa para verificar o volume da solução que você deve aspirar, conforme as instruções do seu médico ou enfermeiro.
- Se, em qualquer ponto da seringa você notar presença de ar, injete o ar de volta para dentro do frasco.
- Enquanto segurar o frasco de cabeça para baixo, bata na seringa suavemente para permitir que as bolhas de ar subam até o topo.
 - Empurre a haste do êmbolo lentamente até que todas as bolhas de ar sejam removidas.



- Desrosque o adaptador de frasco.
- Não toque na ponta da seringa. Se você tocar na ponta da seringa, os germes dos seus dedos podem ser transferidos.



5. Injetar a solução reconstituída

Zonovate[®] agora está pronto para ser injetado em sua veia:

- Injete a solução reconstituída conforme as instruções do seu médico ou enfermeiro.
- Injete a solução reconstituída lentamente, dentro de 2 a 5 minutos.
- Não misture Zonovate[®] com quaisquer outras infusões ou medicamentos intravenosos.

Injeção de Zonovate[®] por meio de cateter venoso central

Cuidado: a seringa preenchida é feita de vidro e foi desenvolvida para ser compatível com o acesso padrão (tubo e agulha borboleta). Alguns acessos sem agulha que vem acompanhado de uma cânula não são compatíveis com a seringa preenchida. Essa incompatibilidade pode impedir a administração do medicamento e/ou resultar em danos no acesso.

Injetando a solução reconstituída por meio de acesso venoso central, como cateter venoso central ou por "portocath":

- Use técnica limpa e livre de germes (asséptica). Siga as instruções de acordo com o tipo do seu acesso e conforme as instruções do seu médico ou enfermeiro.
- Pode ser necessária uma seringa de plástico estéril de 10 mL para aspirar a solução reconstituída. Isso dever ser feito logo após o passo J.
- Se o acesso central precisar ser lavado, antes ou depois da injeção de Zonovate[®], utilize solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

Descarte

- Após a injeção, descarte com segurança toda a solução de Zonovate® não utilizada, a seringa, o kit de administração, o frasco com o adaptador de frasco e outros materiais residuais, conforme as instruções de seu farmacêutico.

Não descarte no lixo doméstico.



Não desconecte a seringa do kit de infusão antes do descarte.

Não reutilize os itens do kit de infusão e do conteúdo da embalagem.