Zonovate®

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

PÓ LIOFILIZADO EM FRASCO E DILUENTE EM SERINGA PREENCHIDA PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

alfaturoctocogue 2000 UI

Zonovate®
alfaturoctocogue
fator VIII de coagulação recombinante

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Zonovate®
alfaturoctocogue (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 humano recombinante (rDNA), alfaturoctocogue.

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), alfaturoctocogue.

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

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. Ele é produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO), do inglês *Chinese hamster ovary*).
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 alfaturoctocogue, 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.

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 *annualized bleeding rate*) geral durante o tratamento preventivo foi de 3,03 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 (dia sim, dia não) 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 88,9% para o tratamento de sangramentos. Excluindo os sangramentos para os quais não houve desfecho relatado (N = 49), obteve-se uma taxa de sucesso de 90,24%.
Um total de 2.902 (88,1%) 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 ≤ 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 298 pacientes expostos; 175 pacientes adolescentes ou adultos (a partir de 12 anos de idade), tratados previamente, sem inibidores (≥ 150 dias de exposição), 63 pacientes pediátricos (menores de 12 anos de idade), tratados previamente, sem inibidores (≥ 50 dias de exposição) e 60 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 144.000 dias (correspondente a 970,6 pacientes/ano), não foi observado desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII nos estudos clínicos com pacientes tratados previamente. Com pacientes não tratados previamente, foi observado desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII em 26 de 60 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 88,9%. Dos 3.293 sangramentos relatados, 2.972 (88,9%) foram classificados como excelente ou boa, 292 (8,9%) como moderada, 25 (0,8%) sem nenhuma resposta e 49 (1,54%) com resposta desconhecida em relação ao tratamento com Zonovate®. Dos 3.293 sangramentos reportados observados em 263 dos 298 pacientes, 2.902 (88,1%) sangramentos foram resolvidos com 1-2 infusões de Zonovate®.

A taxa anualizada de sangramento estimada, quando agrupados todos os estudos, foi de 3,03 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 ≤ 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), do inglês *Previously untreated patients*)

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 ≤ 1%) não tratados previamente. O estudo incluiu 60 pacientes expostos. O tratamento com Zonovate® mostrou-se seguro e teve o efeito hemostático e preventivo pretendido. Durante uma exposição acumulada de mais de 10.000 EDs (do inglês, exposure days) (115,4 pacientes/ano), o desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII foi observado em 26 pacientes não tratados previamente, com 16 inibidores de título alto e 10 inibidores de título baixo. O tempo médio para o desenvolvimento do inibidor foi de 17,5 EDs. As mutações genéticas de alto risco foram identificadas em 92,3% do total dos inibidores e em 93,8% dos inibidores confirmados de alto título. A profilaxia de Zonovate® preveniu efetivamente o sangramento em pacientes não tratados previamente com uma média de ABR estimada de 4,26 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 87%. Dos 500 sangramentos, 435 (87%) foram classificados como excelente ou bom na resposta ao tratamento com Zonovate®, 48 (9,6%) foram classificados como moderados, 2 (0,4%) foram classificados como não tendo resposta e, para 15 (3,0%), a resposta ao tratamento com Zonovate® foi desconhecida. Dos 500 sangramentos reportados observados em 60 pacientes, 398 (79,6%) 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, 21 pacientes foram tratados com ITI e 18 (86%) pacientes completaram ITI com um resultado negativo de teste de inibidor.

- Estudo de segurança pós-comercialização

Um estudo de segurança não intervencional pós-comercialização foi conduzido por um período de 5 anos e 6 meses. No estudo, 68 pacientes tratados previamente (> 150 EDs) foram expostos a Zonovate®, dos quais 14 pacientes tinham < 12 anos e 54 pacientes ≥ 12 anos de idade, com hemofilia A grave (FVIII < 1%, N = 58) e moderadamente grave (FVIII ≤ 2%, N = 9). Um paciente foi excluído da gravidade no momento da inclusão devido ao nível de FVIII >2%. No total, 63 pacientes receberam tratamento profilático e 5 pacientes receberam o tratamento sob demanda. A dose média de Zonovate® usada para prevenção por paciente por dia de exposição foi 30,1 UI/kg. O consumo médio de Zonovate® por sangramento foi 31,3 UI/kg de peso corporal/sangramento. A taxa média de sangramento anual foi de 1,97 sangramentos/paciente/ano, enquanto a taxa de sucesso hemostático para o tratamento de sangramentos foi de 87,3%. Nenhum inibidor contra o FVIII foi detectado e nenhuma preocupação significativa de segurança foi observada durante o estudo. Zonovate® foi usado para a prevenção de sangramento em 11 cirurgias, das quais 7 foram avaliadas com um efeito hemostático de sucesso e 4 cirurgias não foram avaliadas.[5]

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.
5. A Multi-centre Non-interventional Study of Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (rFVIII) During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A (FVIII ≤ 2%).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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. Foi demonstrado que o sítio de sulfatação da tirosina correspondente ao Tyr1680 no fator VIII endógeno, que é importante para a ligação ao fator de von Willebrand, está 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 após administração intravenosa de 50 UI/kg de Zonovate® em pacientes previamente tratados com hemofilia A grave (FVIII ≤ 1%). A atividade do fator VIII plasmático foi mensurada utilizando tanto o teste de coagulação de um estágio (coagulométrico) quanto 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 Parâmetros farmacocinéticos de dose única de Zonovate® (50 UI/kg) por idade - Teste de coagulação de um estágio – Média (DP).

Parâmetro	**0 - < 6 anos**	**6 - < 12 anos**	**≥ 12 anos**
	n = 14	**n = 14**	**n = 33**
Recuperação incremental (UI/dL) / (UI/Kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((UI x h) / dL)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
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)
V_{ss} (mL/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C_{max} (UI/dL)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Tempo médio de residência (TMR) (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Abreviações: AUC = área sob a curva do perfil de tempo de atividade do fator VIII; CL = clearance; $t_{1/2}$ = meia-vida; Vss = Volume de distribuição em estado de equilíbrio; Cmáx = concentração plasmática máxima da atividade do fator VIII; DP = desvio padrão

Tabela 2 Parâmetros farmacocinéticos de dose única de Zonovate® (50 UI/kg) por idade - Teste cromogênico – Média (DP).

Parâmetro	**0 - < 6 anos**	**6 - < 12 anos**	**≥ 12 anos**
	n = 14	**n = 14**	**n = 33**
Recuperação incremental (UI/dL) / (UI/Kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((UI x h) / dL)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
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)
V_{ss} (mL/Kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C_{max} (UI/mL)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Tempo médio de residência (TMR) (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Abreviações: AUC = área sob a curva do perfil de tempo de atividade do fator VIII; CL = clearance; $t_{1/2}$ = meia-vida; Vss = Volume de distribuição em estado de equilíbrio; Cmáx = concentração plasmática máxima da atividade do fator VIII; DP = desvio padrão

Houve uma tendência ao menor nível de atividade do fator VIII em crianças menores (0 a 5 anos) e crianças mais velhas (6 a 11 anos) do que em adolescentes e adultos. Em geral, houve uma tendência de aumento da recuperação incremental e diminuição da depuração (mL/h /kg) com a idade. O maior CL e a menor t½ 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.

Foi realizado um estudo farmacocinético de dose única (50 UI/kg) em 35 pacientes com hemofilia (≥ 18 anos de idade) em diferentes categorias do Índice de Massa Corporal (IMC). A concentração plasmática máxima (Cmáx) e a exposição total (AUC) aumentam com o aumento do IMC, indicando que podem ser necessários ajustes de dose para pacientes abaixo do peso (IMC < 18,5 kg/m^2) e com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2). Ver item 8. Posologia e modo de usar – Monitoramento do tratamento.

Tabela 3 - Parâmetros farmacocinéticos de dose única de Zonovate® (50 UI/kg) por categorias do IMC – Teste de coagulação de um estágio – Média (DP)

Parâmetro farmacocinético	**Abaixo do peso N=5**	**Peso normal N=7**	**Acima do peso N=8**	**Obesidade Classe I N=7**	**Obesidade Classe II/III N=7**
Recuperação incremental (UI/dL)/(UI/kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3)[b]	2,6 (0,3)
AUC (UI*h)/dL	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
CL (mL/h/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (1,79)	2,51 (0,63)
$t_{½}$ (h)	11,3 (2,0)	11,7 (3,5)	9,4 (2,9)	11,2 (3,5)	11,1 (2,7)
V_{ss} (mL/kg)	56,8 (5,4)	44,8 (6,5)	39,6 (6,0)	42,0 (9,0)	35,0 (4,6)
$C_{máx}$ (UI/dL)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Tempo médio de residência (TMR) (h)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

Abreviações: AUC = área sob a curva do perfil de tempo de atividade do fator VIII; CL = clearance; $t_{1/2}$ = meia-vida; Vss = Volume de distribuição em estado de equilíbrio; Cmáx = concentração plasmática máxima da atividade do fator VIII; DP = desvio padrão

[a] Grupos IMC: Abaixo do peso: IMC < 18,5 kg/m^2, peso normal: IMC 18,5-24,9 kg/m^2; Acima do peso: IMC 25-29,9 kg/m^2, Obesidade classe I: IMC 30-34,9 kg/m^2, Obesidade classe II/III: IMC ≥ 35 kg/m^2.
[b] Baseado em apenas 6 pacientes.

Tabela 4 - Parâmetros farmacocinéticos de dose única de Zonovate® (50 UI/kg) por categorias do IMC – Teste cromogênico – Média (DP)

Parâmetro Farmacocinético	**Abaixo do peso N=5**	**Peso normal N=7**	**Acima do peso N=9**	**Obesidade classe I N=7**	**Obesidade classe II/III N=7**
Recuperação incremental (UI/dL)/(UI/kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC (UI*h)/dL)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)
CL (mL/h/kg)	3,28 (0,87)	2,25 (0,73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
$t_{½}$ (h)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)
V_{ss} (mL/kg)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
$C_{máx}$ (UI/dL)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Tempo médio de residência (TMR) (h)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

Abreviações: AUC = área sob a curva do perfil de tempo de atividade do fator VIII; CL = clearance; $t_{1/2}$ = meia-vida; Vss = Volume de distribuição em estado de equilíbrio; Cmáx = concentração plasmática máxima da atividade do fator VIII; DP = desvio padrão
[a] Grupos IMC: Abaixo do peso: IMC < 18,5 kg/m^2, peso normal: IMC 18,5-24,9 kg/m^2; Acima do peso: IMC 25-29,9 kg/m^2, Obesidade classe I: IMC 30-34,9 kg/m^2, Obesidade classe II/III: IMC ≥ 35 kg/m^2

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 testem. 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, sibilos, hipotensão e anafilaxia.
Em caso de choque, 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 gravidade 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 os níveis plasmáticos esperados da atividade do fator VIII não forem atingidos 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 alto título de 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.

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.

Atenção diabéticos: contém açúcar.
Após a reconstituição, 1 mL da solução contém 3 mg de sacarose.

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 (entre 2 e 8 °C). Não congelar.
Manter o frasco dentro da embalagem original para proteger da luz.
Este medicamento tem validade de 30 meses, quando armazenado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C).

Durante o período de validade e antes de ser reconstituído, o produto também pode ser armazenado:
- sob temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) por um período único não-superior a 9 meses;
- acima da temperatura ambiente (entre 30 e 40 ºC) por um período único não-superior a 3 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 e a temperatura de armazenamento na embalagem do produto.

<u>Após reconstituição:</u>

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 e 30 °C) por até 4 horas, quando tiver sido armazenado antes de aberto em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC) por um período único não-superior a 9 meses;
- até 40 ºC por até 4 horas, quando tiver sido armazenado antes de aberto acima da temperatura ambiente (entre 30 e 40 ºC) por um período único não-superior a 3 meses;
- em refrigerador (entre 2 e 8 °C) por até 24 horas.
O produto reconstituído não utilizado, que foi armazenado sob temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) ou até 40 ºC por mais de 4 horas ou quando armazenado sob refrigeração entre 2 e 8 °C por mais de 24 horas, deve ser descartado.

Tabela 5. Resumo das condições de armazenamento do produto antes de aberto

Condições de armazenamento	**Antes de aberto**	
	Temperatura de armazenamento	**Período**
1	Sob refrigeração (entre 2 e 8 °C)	Até a data de validade (vide embalagem)
2	Se retirado da refrigeração (condição 1), pode ser mantido sob temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C)	Por até 9 meses
3	Se retirado da refrigeração (condição 1), pode ser mantido acima da temperatura ambiente (entre 30 e 40 °C)	Por até 3 meses

Importante: a condição de armazenamento após a reconstituição deve seguir o mesmo número da condição de armazenamento antes de aberto. Exemplo, se optar pela condição “1” antes de aberto, deve seguir com opção “1” após a reconstituição.

Tabela 6. Resumo das condições de armazenamento do produto após reconstituição

Condições de armazenamento	**Após reconstituição**	
	Temperatura de armazenamento	**Período**
1	Sob refrigeração (entre 2 e 8 °C)	Por até 24 horas
2	Sob temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C)	Por até 4 horas
3	Acima da temperatura ambiente (entre 30 e 40 °C)	Por até 4 horas

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.
O prazo de validade refere-se ao último dia do mês indicado.

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. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seringas e as embalagens coletoras contendo as agulhas, 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, 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 7 – 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 do paciente.	60-100	Repetir a cada 8-24 horas, até 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 de coagulação (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. A dose baseada no peso corporal pode exigir ajuste em pacientes abaixo ou acima do peso. Em estudo farmacocinético de dose única em pacientes adultos, o pico de concentração plasmática (Cmáx) e exposição total (AUC) aumentaram conforme o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC), indicando que podem ser necessários ajustes de dose. Um aumento de dose pode ser necessário para pacientes abaixo do peso (IMC < 18,5 kg/m^2) e pode ser necessária uma diminuição de dose para pacientes obesos (IMC ≥ 30 kg/m^2), mas não há dados suficientes para recomendar ajustes de dose específicos, ver seção 3 – Características farmacológicas.

Ao usar um teste de tempo de tromboplastina *in vitro* (TTPa) – baseado em teste de coagulação de uma etapa para determinar a atividade do fator VIII em amostras de sangue de pacientes, os resultados da atividade do fator VIII no plasma podem ser significativamente afetados pelo tipo de reagente TTPa e pelo padrão de referência usados no ensaio. Também pode haver discrepâncias significativas entre os resultados obtidos no ensaio de coagulação de uma etapa baseada em TTPa e o ensaio cromogênico de acordo com a Farmacopeia Europeia. Isso é particularmente importante ao alterar o laboratório e/ou os reagentes utilizados no ensaio.

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.

Incompatibilidades
Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

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 sibilos) 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 (≥ 1/1.000 a <1/100), rara (≥ 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 8 - 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
	Comum		Dose administrada incorretamente

Ferimentos, intoxicações e complicações em procedimentos.		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 60 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 10.000 EDs (115,4 pacientes/ano) no estudo clínico com pacientes não tratados previamente, foi observado desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII em 26 de 58 (44,8%) pacientes. O tempo médio para o desenvolvimento do inibidor foi de 17,5 EDs. Mutações genéticas de alto risco foram identificadas em 92,3% do total e 93,8% dos inibidores confirmados 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 46 reações adversas possivelmente relacionadas foi reportado em 33 de 60 pacientes expostos ao Zonovate®. A reação adversa mais frequentemente reportada foi a inibição do fator VIII. O desenvolvimento de inibidor contra o fator VIII foi observado em 26 de 58 (44,8%) pacientes não tratados previamente;16 (27,6%) de título elevado e 10 (17,2%) 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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:
Laura F. O. Azevedo - CRF/SP nº 100487
Fabricante (pó):
Novo Nordisk A/S
Gentofte, Dinamarca
ou
Novo Nordisk A/S
Kalundborg, Dinamarca
Fabricante (diluente):
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha
Embalado por:
Novo Nordisk A/S
Kalundborg, Dinamarca
Importado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Francisco Munõz Madrid, 625
São José dos Pinhais/PR
Registrado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/10/2022.

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

© 2022
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 (dispositivo de infusão estéril (escalpe – tubo e agulha com asas e protetor)), lenços estéreis umedecidos com álcool (*swabs*), gaze e curativo. **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 microrganismos (asséptica). Técnicas impróprias podem introduzir microrganismos 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.

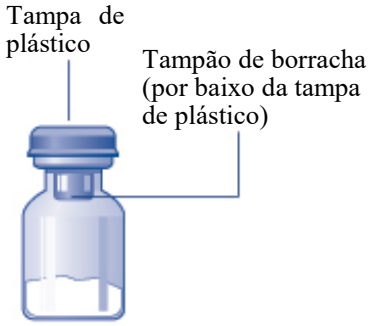
Não descarte qualquer um dos componentes até que a solução reconstituída seja injetada.

O conteúdo da embalagem deve ser utilizado uma única vez.

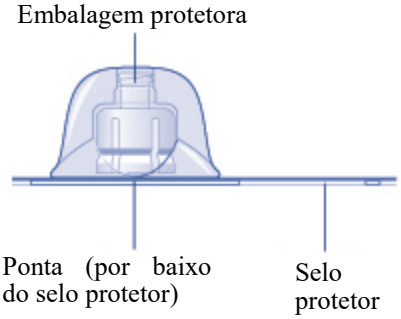
Conteúdo da embalagem:
• Frasco com pó de Zonovate®;
• Adaptador de frasco;
• Seringa preenchida com diluente;
• Haste do êmbolo (para conectar à seringa).

Resumo

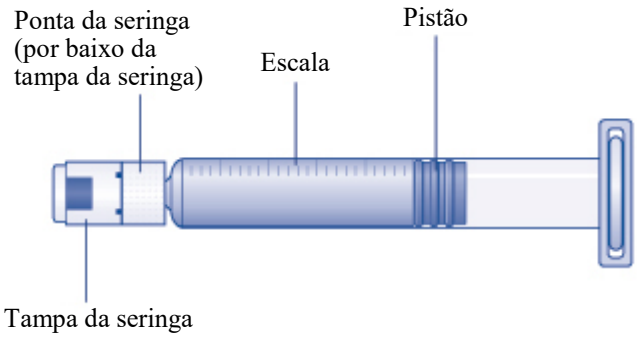
Frasco com pó de Zonovate®



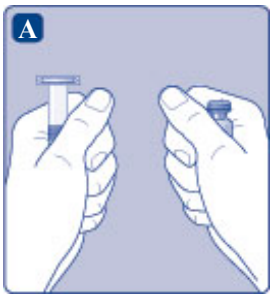
Adaptador do frasco

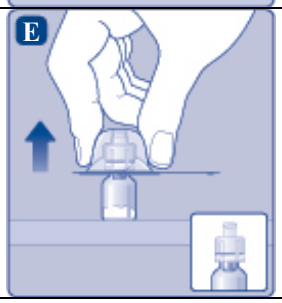
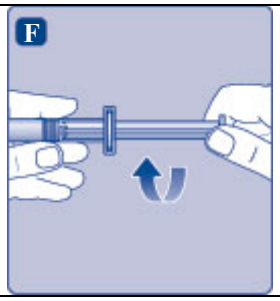


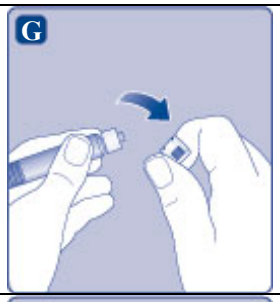
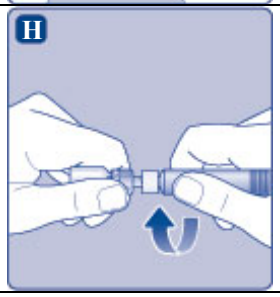
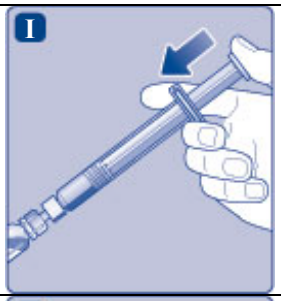
Seringa preenchida com diluente



Haste do êmbolo

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 microrganismos possível. • Não toque no tampão de borracha com seus dedos, isto pode transferir microrganismos.	
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 microrganismos 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 microrganismos 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 microrganismos 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 diluente	
• 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 até 40 ºC, 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.

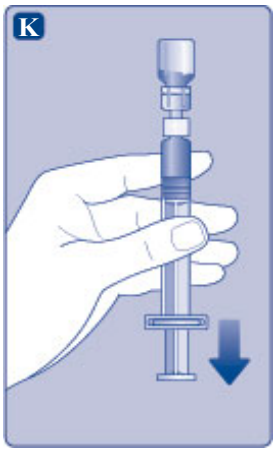
- Puxe a haste do êmbolo suavemente para baixo até que toda a solução reconstituída tenha sido aspirada para dentro da seringa.

- 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.

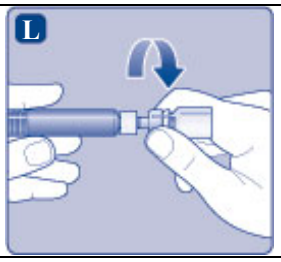
- Enquanto segurar o frasco de cabeça para baixo, bata na seringa suavemente para permitir que as bolhas de ar subam até o topo.

- 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 microrganismos 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 (escalpe - tubo e agulha com asas e protetor). 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 microrganismos (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 deve 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 instruído no item "7. Cuidados de armazenamento do medicamento".

Não descarte no lixo doméstico.

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

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

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Zonovate® (alfaturoctocogue)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/04/2019	0332649/19-7	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	01/12/2015	1054601/15-4	PRODUTO BIOLÓGICO- Registro de Produto Novo	07/08/2017	N/A	VP/VPS	Zonovate® 2000 UI
			27/04/2018	0350642/18-8	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	04/04/2019	2. Resultados de Eficácia 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	Zonovate® 2000 UI
19/12/2019	3512362/19-1	Notificação de alteração de texto de bula	19/12/2019	3512362/19-1	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula	19/12/2019	8. Quais os Males que este Medicamento pode me Causar? / 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP/VPS	Zonovate® 2000 UI
14/01/2020	0131913/20-2	Notificação de alteração de texto de bula	14/01/2020	0131913/20-2	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula	14/01/2020	N/A (renotificação)	VP/VPS	Zonovate® 2000 UI
16/07/2020	2306295/20-9	Notificação de alteração de texto de bula	16/07/2020	2306295/20-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula	16/07/2020	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	Zonovate® 2000 UI
15/12/2020	4435490/20-8	Notificação de alteração de texto de bula	28/02/2020	0633033/20-9 0633053/20-3	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	30/11/2020	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Instruções de Uso	VP/VPS	Zonovate® 2000 UI

15/04/2021	1441462/21-7	Notificação de alteração de texto de bula	15/04/2021	1441462/21-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula	12/04/2021	Composição / Instruções de Uso 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP/VPS	Zonovate® 2000 UI
03/12/2021	4763339/21-4	Notificação de alteração de texto de bula	03/12/2021	4763339/21-4	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula	03/12/2021	Dizeres legais	VP/VPS	Zonovate® 2000 UI
23/11/2022	-	Notificação de alteração de texto de bula	23/11/2022	-	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula	23/11/2022	Dizeres Legais / Composição 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Zonovate® 2000 UI