

Bula para o Profissional

VYALEV[®]
(foslevodopa/foscarbidopa hidratada)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA

Solução injetável

240 mg/mL + 12 mg/ mL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VYALEV®

foslevodopa/foscarbidopa hidratada

APRESENTAÇÃO:

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) solução injetável de dose única pronta para uso de foslevodopa (240mg/mL) e foscarbidopa hidratada (12mg/mL). Embalagem com 7 frascos-ampola de vidro transparente contendo 10 mL de solução injetável cada unidade.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada 1 mL contém:

foslevodopa.....	240 mg
foscarbidopa hidratada.....	12 mg

Excipientes: hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

O pH é de aproximadamente 7,4.

A solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é fornecida em um frasco de vidro de dose única preenchido com aproximadamente 10 mL de solução. A rolha de borracha do frasco-ampola não contém látex de borracha natural. Os componentes de infusão estéreis e de utilização única (seringa, conjunto de infusão e adaptador para frascos) qualificados para utilização são fornecidos separadamente.

Código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical): N04BA07

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é indicado para:

- Tratamento das flutuações motoras em pacientes com doença de Parkinson avançada responsiva à levodopa que não apresentam um controle satisfatório das flutuações motoras graves e debilitantes e da hiper/discinesia, apesar do tratamento otimizado com as combinações disponíveis de medicamentos para a doença de Parkinson.

VYALEV® só deve ser prescrito por neurologistas com experiência no tratamento de pacientes com doença de Parkinson.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Ensaio Clínico por Indicação
Doença de Parkinson**

Tabela 1. Resumo da demografia dos pacientes para ensaios clínicos na doença de Parkinson

<u>Estudo</u>	<u>Desenho do estudo</u>	<u>Dose, via de administração e duração</u>	<u>Pacientes no estudo (n)</u>	<u>Faixa etária (média)</u>	<u>Sexo (M/F)</u>
M15-736	Randomizado, duplo-cego, duplo simulado, controle ativo, multicêntrico	Dose individualizada, CSCI de VYALEV® por 24 horas, diariamente + placebo oral em comparação com comprimidos orais de carbidopa-levodopa IR + placebo CSCI, 12 semanas	141	39 a 85 anos (66,4)	99/42
M15-7411,3	Estudo aberto, braço único, multicêntrico	Dose individualizada, Exposição diária de 24 horas de CSCI de VYALEV®, 52 semanas	244	34 a 86 anos (63,9)	146/98
M20-0982,3	Estudo aberto, braço único, multicêntrico	Dose individualizada, Exposição diária de 24 horas de CSCI de VYALEV®, 96 semanas	103	39 a 85 anos (67,0)	76/27
M15-7371,2,3	Estudo aberto, braço único, multicêntrico	Dose individualizada, Exposição diária de 24 horas de CSCI de VYALEV®, 96 semanas	105	33 a 86 anos (62,4)	68/37

1 A bomba Crono PAR Série 3 foi usada nos estudos abertos (M15-741 e M15-737), não o VYAFUSER.

2 As informações dos estudos M20-098 e M15-737 estão limitadas à tabela demográfica dos pacientes, uma vez que foram recolhidos dados insuficientes na data da aprovação.

3 Estudo em andamento no momento da aprovação. CSCI = Infusão subcutânea contínua, IR = liberação imediata

Estudo randomizado, duplo-cego, duplo-mascarado, controlado por ativo, multicêntrico de 12 semanas (M15-736)

A eficácia do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) foi estabelecida em um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, duplo-placebo, controlado por ativo, multicêntrico, em pacientes com doença de Parkinson (DP) avançada. Um total de 141 pacientes foi randomizado na proporção 1:1 para receber administração subcutânea contínua de 24 horas/dia do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) mais cápsulas orais de placebo (N=74) ou administração subcutânea de 24 horas/dia de solução de placebo mais comprimidos orais de liberação imediata (LI) de carbidopa/levodopa (N=67) por 12 semanas. Os eventos adversos emergentes do tratamento levaram à descontinuação de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em 21,6% dos pacientes e em 1,5% dos pacientes tratados com carbidopa-levodopa (LI) oral. A maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento que levaram à descontinuação do tratamento estiveram relacionados com reações e infecção no local de infusão, foram leves ou moderados em termos de gravidade, não graves e ocorreram nas primeiras quatro semanas de tratamento do estudo (vide item 8. Reações Adversas em Estudos Clínicos).

A população do estudo foi de pacientes com doença de Parkinson responsiva a levodopa cujas flutuações motoras foram inadequadamente controladas por seus medicamentos atuais e apresentaram um mínimo de 2,5 horas de período “Off”/dia, conforme avaliado pelos diários da DP. Os pacientes tinham uma idade média de 66,4 anos e uma duração média da doença de 8,6 anos, no período basal. Na avaliação inicial, 65,7% dos pacientes no grupo de carbidopa/levodopa oral LI (liberação imediata) e 74,3% no grupo do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) estavam tomando pelo menos 1 ou mais classes de medicamentos para DP, além da carbidopa/levodopa. Durante o período de tratamento duplo-cego, 32,8% dos pacientes no grupo de carbidopa/levodopa oral LI e 25,7% dos pacientes no grupo do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não estavam recebendo nenhum medicamento concomitante para DP. A dose média (DM) diária total de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) foi de 1666,6 (740,91) mg LD (levodopa) com mediana de 1476,5 mg LD (variação de 686,2 a 3887,5 mg LD) no grupo VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). A dose média (DM) diária total de comprimidos orais de carbidopa-levodopa IR foi de 1105,4 (582,50) mg LD com mediana de 582,50 mg LD (variação de 236,8 a 2637,3 mg LD) no grupo IR oral carbidopa-levodopa.

Resultados do Estudo

O desfecho clínico primário foi a alteração média, desde a avaliação basal até a semana 12, do período “On” total diário sem discinesia incômoda (definida como período “On” sem discinesia mais período “On” com discinesia não incômoda) com base no diário da DP.

Foram testados três desfechos secundários principais em ordem hierárquica: 1) mudança média do valor basal para a Semana 12 na média diária total de tempo “Desligado”, 2) mudança média do valor basal para Semana 12 nos Aspectos Motores das Experiências da Vida Diária (M-ELD), conforme avaliado pelo escore da Parte II da Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), e 3) presença de acinesia matinal na 12ª semana.

Os períodos “On” e “Off” foram ajustados para um período de 16 horas de vigília tendo como base um dia típico de vigília de uma pessoa. VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) demonstrou melhora estatisticamente significativa e clinicamente importante desde a avaliação inicial até a semana 12 no período “On” sem discinesia incômoda, em comparação com o grupo de carbidopa/levodopa oral LI ($p=0,0083$; Tabela 1). O VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) também demonstrou melhora estatisticamente significativa e clinicamente importante desde a avaliação inicial até a semana 12 no período “Off” em comparação com o grupo de carbidopa/levodopa oral LI ($p=0,0054$; Tabela 1). O segundo desfecho secundário chave (M-ELD do MDS-UPDRS) não demonstrou diferença estatística, impedindo que o terceiro (acinesia matinal) atingisse significância estatística, de acordo com o procedimento de teste hierárquico.

Tabela 1. Alteração nas medidas do basal ao desfechos primário e secundários principais

Grupo de tratamento	N	Média da avaliação inicial (DP)	Alteração desde a avaliação inicial até a média do desfecho (DP)	Média de mínimos quadrados (EP) da alteração	Média de mínimos quadrados (EP) da diferença	Valor p
Desfecho primário						
Período “On” sem discinesia incômoda (horas) ^a						
carbidopa/levodopa oral LI _b	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97 (0,50)		
VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada)	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72 (0,52)	1,75 (0,65)	0,0083 ^c
Medida secundária						
Período “Off” (horas) ^a						
carbidopa/levodopa oral LI _b	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96 (0,49)		
VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada)	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75 (0,50)	-1,79 (0,63)	0,0054 ^c

DP = desvio padrão; EP = erro padrão.

^a Derivado do diário da doença de Parkinson (DP).

^b Comprimidos orais de liberação imediata de carbidopa/levodopa.

^c Esses desfechos foram analisados com um modelo de efeito misto para medidas repetidas (MMRM) DP = desvio padrão; EP = erro padrão.

Estudo de Fase 3, de braço único aberto (M15-741)

Um estudo de fase 3, aberto, de braço único foi conduzido para avaliar a segurança e tolerabilidade de 24 horas exposição diária de infusão subcutânea contínua de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) durante 52 semanas em 244 pacientes. No momento da aprovação, 96/244 (39,3%) pacientes tinham dados disponíveis para a avaliação de 52 semanas, o estudo está em andamento. O estudo utilizou a bomba Crono PAR Série 3, não a VYAFUSER® para a administração do medicamento. A população do estudo foi pacientes com doença de Parkinson responsiva à levodopa, cujos sintomas motores foram inadequadamente controlados com o tratamento atual, que experimentaram um mínimo de 2,5 horas de tempo “Desligado” por dia, conforme avaliado pelos diários da doença de Parkinson. A conversão da dose de medicamentos orais para VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) foi obtida com uma consulta ambulatorial. Pacientes tinham idade média de 63,9 anos e duração média da doença de 10,7 anos. A média (DP) da dose diária total de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) foi de 1730,0 (693,90) mg LD com mediana de 1657,8 mg LD (variação de 304,9 a 3838,0 mg LD).

Resultados do Estudo

Os desfechos primários do estudo foram todos relacionados à segurança e tolerabilidade. O resumo do perfil de segurança de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é apresentado na seção 8. REAÇÕES ADVERSAS - Reações adversas em estudo clínico e Reações adversas em estudo clínico menos frequentes. 42,2% dos pacientes interromperam prematuramente o tratamento do estudo. Os desfechos secundários de eficácia incluíram tempos médios diários normalizados “Desligado” e “Ligado”, conforme avaliado pelo Diário da Doença de Parkinson. O tempo médio diário normalizado “Desligado” (Diário da doença de Parkinson) diminuiu de 5,90 horas no período basal para 2,51 horas na Semana 52 (uma melhoria média de 3,39 horas), como demonstrado por uma redução no número de pacientes relatando “Desligado” matinal (acinesia matinal) em seus Diários de DP de período basal para o final do estudo. A redução do tempo de “Desligado” associou-se a um aumento médio correspondente de 3,58 horas a partir do período basal no tempo “Ligado” sem problemas discinesia.

Populações Especiais

População pediátrica (< 18 anos de idade): a segurança e eficácia de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em pacientes menores de 18 anos de idade não foram avaliadas.

Idosos (≥ 65 anos de idade): Os estudos clínicos do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Referências bibliográficas

Study Comparing Continuous Subcutaneous Infusion Of ABBV-951 With Oral Carbidopa/Levodopa Tablets For Treatment Of Motor Fluctuations in Adult Participants With Advanced Parkinson's Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380142?term=NCT04380142&draw=2&rank=1>

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é uma combinação pró-fármaco de monofosfato de levodopa e monofosfato de carbidopa (foslevodopa e foscarbidopa). Foslevodopa e foscarbidopa são convertidas em levodopa e carbidopa por fosfatases alcalinas intrínscas. A levodopa, um precursor metabólico da dopamina, é transportada através da barreira hematoencefálica e alivia os sintomas motores da doença de Parkinson após a descarboxilação para dopamina no cérebro. A carbidopa, que não atravessa a barreira hematoencefálica, inibe a descarboxilação extracerebral da levodopa em dopamina, resultando em uma maior quantidade de levodopa disponível para transporte para o cérebro e transformação em dopamina. A terapia combinada de levodopa com carbidopa reduz a quantidade de levodopa necessária para um ótimo benefício terapêutico e a incidência de efeitos colaterais da levodopa, como



náuseas, vômitos e arritmias cardíacas, que são atribuídos à exposição a altos níveis de dopamina periférica associados a grandes doses de levodopa.

Farmacodinâmica

Em pacientes com doença de Parkinson avançada e responsiva à levodopa, que não têm controle satisfatório de flutuações motoras graves e debilitantes e hiper/discinesia, apesar do tratamento otimizado com combinações disponíveis de medicamentos de Parkinson, a administração contínua de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) permite que as concentrações plasmáticas de levodopa sejam mantidas em um nível mais constante dentro da janela terapia ideal do indivíduo. Espera-se que menos variabilidade nas concentrações plasmáticas de levodopa forneça estimulação contínua em vez de intermitente dos receptores dopaminérgicos no cérebro.

Farmacocinética

Tabela 2. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos de foslevodopa/foscarbidopa em participantes saudáveis após administração em bolus subcutâneo

Parâmetros farmacocinéticos (unidades)	foslevodopa/foscarbidopa ¹	
	Levodopa	Carbidopa
C _{max} ² (ng/mL)	376 (393, 33)	246 (253, 27)
T _{max} ³ (h)	1,3 (1,0 - 2,0)	1,5 (1,0 - 2,0)
AUC _t ² (ng·h/mL)	1330 (1360, 22)	918 (947, 25)
AUC _∞ ² (ng·h/mL)	1370 (1400, 22)	975 (1000, 23)
T _{1/2} ⁴ (h)	1,78 (0,174)	2,10 (0,408)

¹ dose de Foscarbidopa/foslevodopa em bolus subcutâneo administrada por bomba de infusão no abdômen a 25/100 mg CD4'/LD4' em um minuto.

² Média geométrica (média, % CV).

³ Mediana (mínimo a máximo).

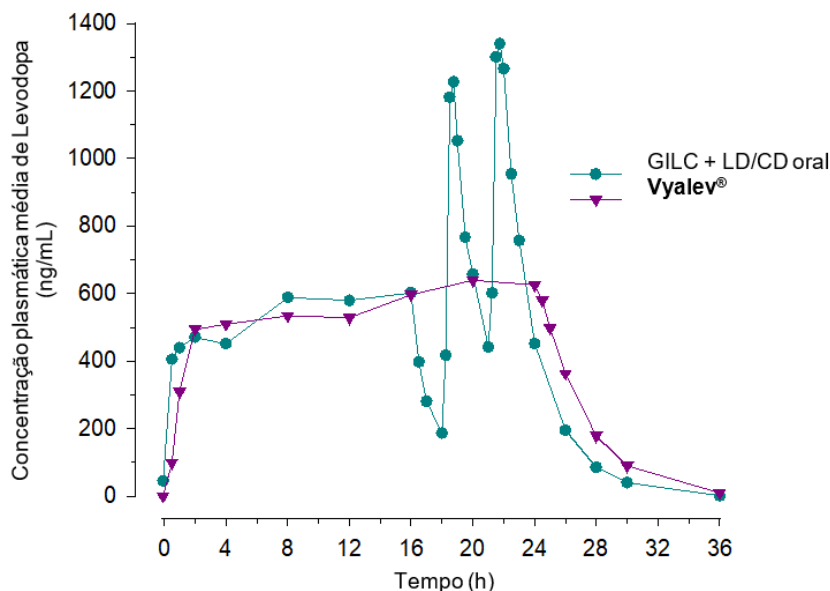
⁴ Média harmônica (pseudodesvio padrão).

Absorção

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é administrado diretamente no espaço subcutâneo e é rapidamente absorvido e convertido em levodopa e carbidopa. VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não passa pelo trato gastrointestinal, de modo que o alimento não altera a absorção ou exposição de levodopa/carbidopa. Em um estudo de fase 1 conduzido em participantes saudáveis (Estudo M15-733), levodopa e carbidopa foram detectáveis no plasma dentro de 30 minutos. Na maioria dos participantes, o estado de equilíbrio foi alcançado dentro de duas horas quando a dosagem de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) foi administrado como dose de ataque seguida de infusão contínua e foi mantida durante o período de infusão. A biodisponibilidade para levodopa de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) foi estimada como aproximadamente 8% maior em comparação com levodopa da infusão de gel intestinal (M18-764).

A figura 1 abaixo, mostra a exposição à levodopa em participantes saudáveis após a administração de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) subcutâneo por 24 horas e a administração intra-jejunal de 16 horas de infusão de levodopa/carbidopa na forma de gel intestinal, seguida de dosagem oral noturna de levodopa/carbidopa (Estudo M17-220). Os resultados de um estudo adicional de comparabilidade PK de Fase 1 demonstraram que a exposição à levodopa foi comparável entre VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) e infusão de gel intestinal quando ambos foram administrados durante um período de 24 horas em participantes saudáveis (Estudo M20-141).

Figura 1. Exposição à levodopa (média $\pm$ desvio padrão) após infusão do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em 24 horas e infusão de gel intestinal de levodopa/carbidopa em 16 horas, seguida de doses orais noturnas



A fim de determinar a absorção de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em diferentes locais de aplicação subcutâneo, os participantes saudáveis receberam VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) no abdômen, braço e coxa utilizando um desenho cruzado de 3 vias (M15-733).

A análise farmacocinética deste estudo mostrou que os três locais têm exposição quase idêntica à levodopa e a carbidopa, sugerindo que a absorção de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é semelhante nos diferentes locais subcutâneos. A segurança e a eficácia da administração no braço e na coxa não foram avaliadas.

Distribuição

O volume de distribuição da levodopa é moderadamente pequeno. A razão de partição da levodopa entre eritrócitos e plasma é de aproximadamente 1. A levodopa tem ligação desprezível às proteínas plasmáticas (< 10%). A levodopa é transportada para o cérebro pelo mecanismo transportador de grandes aminoácidos neutros.

Carbidopa é aproximadamente 36% ligado à proteína plasmática. Carbidopa não atravessa a barreira hematoencefálica.

Tanto a foslevodopa quanto a foscarbidopa têm baixa ligação às proteínas plasmáticas (28% e 26%, respectivamente).

Metabolismo e Eliminação

Os pró-fármacos foslevodopa e foscarbidopa são rapidamente convertidos por fosfatases ubíquas em levodopa e carbidopa e, assim, os pró-fármacos são removidos rapidamente da circulação. A levodopa é metabolizada principalmente pela descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AAAD) e pelas enzimas COMT. Outras vias do metabolismo são a transaminação e a oxidação. A descarboxilação da levodopa em dopamina pela AAAD é a principal via enzimática quando nenhum inibidor enzimático é coadministrado. O-metilação da levodopa pela COMT forma 3-O-metildopa. Quando administrado com carbidopa, a meia-vida de eliminação da levodopa é de aproximadamente 1,5 horas. Carbidopa é metabolizado em dois metabólitos principais (ácido α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropiónico e ácido α -metil-3,4-dihidroxifenilpropiónico). Esses dois metabólitos são primariamente eliminados na urina inalterados ou como conjugados de glicuronídeos. A carbidopa inalterada é responsável por 30% da excreção urinária total. A meia-vida de eliminação da carbidopa é de aproximadamente 2 horas.

Farmacocinética em populações e condições especiais

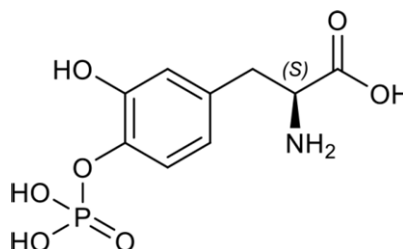
- **Pacientes pediátricos:** A farmacocinética de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em pacientes pediátricos não foi estabelecida.
- **Pacientes geriátricos:** O impacto da idade na farmacocinética da levodopa após a infusão de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não foi especificamente avaliado. Estudos com levodopa sugerem

modesta redução da depuração de levodopa com o aumento da idade. VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) destina-se a ser utilizado na doença de Parkinson em pacientes que já estão em uso de uma dose estável de levodopa oral e a dose de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é otimizada assim que pacientes iniciam a terapia. Portanto, não se espera que a idade afete a eficácia ou a segurança clínica.

- **Sexo:** O impacto do sexo na farmacocinética após a infusão de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não foi especificamente avaliado. O efeito do sexo na farmacocinética da levodopa foi avaliado e estudos sugeriram que não existe diferença clinicamente significativa relacionada com o sexo na exposição à levodopa. Após a administração de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), a exposição à levodopa foi aproximadamente 18% maior em mulheres, considerando o peso, com base na AUC. Essa diferença na exposição não é clinicamente significativa porque VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) se destina a ser utilizado na doença de Parkinson em pacientes que já estão em uso de dose estável de levodopa oral e a eficácia de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é otimizada após o início da terapia. Portanto, não se espera que os efeitos de covariáveis afetem a eficácia ou a segurança clínica.
- **Etnia:** Após a administração de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), as exposições à carbidopa e levodopa em pacientes japoneses e chineses Han foram comparáveis às de pacientes caucasianos (Estudo M16-769).
- **Insuficiência renal:** A carga diária de fósforo prevista da dose mais alta utilizado em estudos clínicos de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (6000/300 mg/dia de foslevodopa/foscarbidopa) é de aproximadamente 700 mg, o que é consideravelmente menor do que o limite superior de ingestão dietética de referência da Academia Nacional de Ciências de 3000 mg/dia; no entanto, não há farmacocinética ou dados de segurança com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em pacientes com Doença Renal Terminal necessitando de diálise. Portanto, deve-se ter cautela em pacientes com Doença Renal Terminal em diálise que necessitem de tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) devido à diminuição da capacidade dos rins de eliminar fosfato. VYALEV® tem um alto teor de sódio, deve-se ter cautela em pacientes que estão em uma dieta com baixo teor de sal (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Geral).
- **Peso corporal:** O impacto do peso corporal na farmacocinética da levodopa após a infusão de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não foi especificamente avaliado. Estudos anteriores de levodopa mostraram que o peso aumenta o volume de distribuição e pode diminuir a exposição à levodopa. Qualquer diferença na exposição com base no peso corporal não é clinicamente significativa porque VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) se destina a ser utilizado na doença de Parkinson em pacientes que já estão em uso de dose estável de levodopa oral e VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é otimizado assim que pacientes iniciam a terapia. Portanto, não se espera que os efeitos de covariáveis afetem a eficácia ou a segurança clínica.

Princípio ativo: Foslevodopa

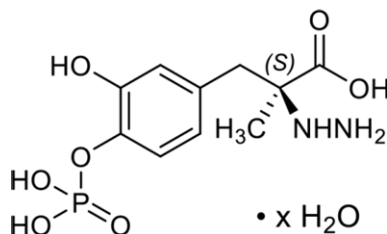
Nome próprio:	Levodopa-4'-monofosfato
Nome químico:	ácido propanoico (2S)-2-amino-3-[3-hidroxi-4-(fosfonooxi)fenil]
Fórmula molecular e massa molecular:	$C_9H_{12}NO_7P$ 277.17 g/mol
Fórmula estrutural:	



Propriedades físico-químicas:	Levodopa-4'-monofosfato, um aminoácido aromático, é um pó branco a esbranquiçado, livremente solúvel em meio aquoso
-------------------------------	---

Princípio ativo: Foscarbidopa

Nome próprio:	Carbidopa-4'-monofosfato
Nome químico:	ácido (2S)-2-hidrazinol-3-[3-hidroxi-4-(fosfonooxi)fenil]-2-metilpropanóico
Fórmula molecular e massa molecular:	$C_{10}H_{15}N_2O_7P$ (base anidra) 306.21 g/mol anidro
Fórmula estrutural:	



Propriedades físico-químicas:	Carbidopa-4'-monofosfato, um inibidor da descarboxilação de aminoácidos aromáticos, é um pó branco a amarelo claro, livremente solúvel em meio aquoso.
-------------------------------	--

Toxicologia não clínica

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) contém hidrazina, um produto de degradação de foscarbidopa e carbidopa. A hidrazina é conhecida por ser genotóxica, como demonstrado em ensaios de genotoxicidade *in vitro* (Ames, aberração cromossômica em células de mamíferos e linfoma de camundongo TK) e no ensaio de micronúcleo de camundongo *in vivo*; no entanto, também se mostrou negativo em outros mamíferos *in vitro* (células epiteliais de pulmão de camundongo MutaTM) e *in vivo* Ensaios de mutagenicidade (camundongo Big Blue®). Em estudos publicados, a hidrazina demonstrou ser carcinogênica em várias espécies de roedores.

Toxicologia geral

Dados não clínicos com foslevodopa, foscarbidopa, levodopa e carbidopa não revelaram riscos especiais para os seres humanos, com base em estudos convencionais de toxicidade por dose repetida. Destaca-se entretanto que a maioria



dos estudos toxicológicos foi realizada com uma formulação de 4:1 foslevodopa/foscarbidopa, enquanto a formulação destinada a uso em humanos tem uma proporção de 20:1. O estudo toxicológico definitivo (ou seja, 13 semanas subcutâneo estudo em cães) foi realizado com a formulação foslevodopa/foscarbidopa destinada a ser utilizada em seres humanos, a uma concentração inferior à exposição esperada na dose terapia máxima (aproximadamente 0,4 vezes, com base na concentração em estado estacionário em cães em comparação com a concentração máxima na dose diária mais elevada em pacientes).

Toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento

Quando administrado a coelhas prenhes durante toda a organogênese, as proporções de 125:62,5, 187:37,5 e 250:25 mg/kg/dia de levodopa/carbidopa por gavagem oral causaram malformações viscerais e esqueléticas nos fetos em todas as doses e proporções de levodopa/carbidopa testadas. Não foram observados efeitos teratogênicos quando levodopa/carbidopa foi administrada a ratas prenhes durante toda a organogênese. Houve uma diminuição no número de filhotes vivos entregues por ratos que receberam por gavagem oral uma proporção de 125:12,5 mg/kg/dia de levodopa/carbidopa durante a organogênese (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Mulheres grávidas).

Nos estudos de reprodução, não foram observados efeitos na fertilidade em ratos que receberam levodopa/carbidopa.

Genotoxicidade

Foscarbidopa foi positiva no teste de Ames *in vitro*, na ausência de ativação metabólica. A aberração cromossômica *in vitro* utilizando linfócitos humanos não mostrou anormalidades. Foslevodopa/foscarbidopa também foram negativas no ensaio *in vivo* de micronúcleos em camundongos.

Carcinogenicidade

As proporções de levodopa/carbidopa de 2:1, 5:1 e 10:1, com dose fixa de 10 mg/kg/dia de carbidopa, administradas por gavagem, foram investigadas em grupos de 70 ratos machos e 70 fêmeas Sprague-Dawley durante 106 semanas. O estudo foi controlado com 70 ratos machos e 70 fêmeas recebendo 0,5% de metilcelulose. Sacrifícios intermediários de 10 animais machos e 10 fêmeas foram realizados às 26 e 52 semanas.

Animais suficientes sobreviveram ao período de tratamento para permitir a interpretação adequada dos dados. Não houve alteração do perfil tumoral associada à administração deste produto combinado.

Tolerância local

Estudos em cães com duração variando de 2 dias a 13 semanas não demonstraram toxicidades sistêmicas específicas relacionadas à infusão contínua de formulações de foslevodopa/foscarbidopa. No estudo de 28 dias, foslevodopa/foscarbidopa exacerbou de forma dose-relacionada a inflamação de fundo esperada da implantação crônica de um cateter. Além disso, uma dose de 1200/300 mg/dia de foslevodopa/foscarbidopa (ou seja, proporção 4:1) durante 28 dias levou a processos inflamatórios mais graves, incluindo infiltrações neutrofílicas, abscessos e inflamação séptica. No entanto, no estudo de 13 semanas (com uma dose mais baixa 576/28,8 mg/dia e proporção clinicamente relevante de 20:1), não foram observadas diferenças entre os cães tratados com foslevodopa/foscarbidopa e aqueles tratados com o veículo de controle.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade à foslevodopa, levodopa, foscarbidopa ou carbidopa ou a qualquer componente da formulação, incluindo qualquer componente não medicinal ou componente da embalagem. Para a lista completa, consulte I) IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTO.
- glaucoma de ângulo fechado;
- evidência clínica ou laboratorial de doença cardiovascular, cerebrovascular, endócrina, renal, hepática, hematológica ou pulmonar não compensada (incluindo asma brônquica);
- utilização concomitante de inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO) e inibidores seletivos da MAO tipo A. Estes inibidores devem ser descontinuados pelo menos duas semanas antes do início da terapia com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). Pode ocorrer hipertensão se um inibidor não seletivo da MAO for usado concomitantemente com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode ser administrado concomitantemente com a dose recomendada pelo fabricante de um inibidor da MAO com seletividade para MAO tipo B (por exemplo, cloridrato de selegilina) (ver item 6. Interação medicamentosa);
- lesões cutâneas suspeitas ou não diagnosticadas ou história de melanoma devido ao risco da levodopa ativar um melanoma maligno (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pele);
- administração concomitante de uma amina simpaticomimética (por exemplo, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol) (ver item 6. Interações medicamentosas);
- condições nas quais medicamentos com atividade adrenérgica são contraindicados, por exemplo, feocromocitoma, hipertireoidismo e síndrome de Cushing.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e precauções sérias

• Início súbito do sono

Pacientes recebendo tratamento com levodopa e outros agentes dopaminérgicos relataram adormecer repentinamente enquanto se dedicavam a atividades da vida diária, incluindo dirigir um carro, o que por vezes resultou em acidentes. Embora alguns dos pacientes tenham relatado sonolência durante o uso de levodopa, outros perceberam que não tinham sinais de alerta, como sonolência excessiva, e acreditavam que estavam alertas imediatamente antes do evento (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas).

Os médicos devem alertar os pacientes sobre os casos relatados de início súbito do sono, tendo em mente que esses eventos NÃO se limitaram ao início da terapia. Os pacientes também devem ser avisados de que o início súbito do sono ocorreu sem sinais de alerta e devem ser especificamente questionados sobre fatores que podem aumentar o risco com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), como medicamentos concomitantes ou a presença de distúrbios do sono. Tendo em conta os casos notificados de sonolência e início súbito de sono (não necessariamente precedido por sonolência) com levodopa, os médicos devem alertar os pacientes sobre o risco de operar máquinas perigosas, incluindo a condução de veículos a motor, enquanto estiverem tomando VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). Se ocorrer sonolência ou início súbito do sono, os pacientes devem ser informados para entrar em contato imediatamente com seu médico.

Episódios de adormecer durante as atividades da vida diária também foram relatados em pacientes tomando outros agentes dopaminérgicos, portanto, os sintomas podem não ser aliviados pela substituição desses produtos.

Embora a redução da dose reduza claramente o grau de sonolência, não há informações suficientes para estabelecer que a redução da dose eliminará os episódios de adormecer durante as atividades da vida diária.

Atualmente, a causa precisa desse evento é desconhecida. Sabe-se que muitos pacientes da doença de Parkinson apresentam alterações na arquitetura do sono, o que resulta em sonolência diurna excessiva ou cochilo espontâneo, e que agentes dopaminérgicos também podem induzir sonolência.

• Reações e infecções no local de infusão

Uma alta proporção de pacientes desenvolveu reações e infecções no local de infusão durante o desenvolvimento clínico e em várias ocasiões para algumas delas. Em alguns pacientes, a celulite ou abscesso no local da infusão levou à sepse, que necessitou de hospitalização. A sepse pode ser potencialmente fatal e deve ser reconhecida e tratada em tempo hábil (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Pele - Reações e infecções no local da infusão e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Consulte o material educativo do paciente ([Guia do paciente](#)) para o uso adequado de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). O guia poderá ser acessado em abbviecomvoce.com.br.

Geral

A terapia com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) deve ser administrada com cautela em pacientes com doença cardiovascular ou pulmonar grave, asma brônquica, doença renal, hepática ou endócrina, ou história de úlcera péptica ou de convulsões.

Recomenda-se a avaliação periódica da função hepática, hematopoiética, cardiovascular e renal durante a otimização da dose e terapia prolongada com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).

A dose de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode precisar ser reduzida para evitar discinesias induzidas por levodopa e/ou outras reações adversas.

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não é recomendado para o tratamento de reações extrapiramidais induzidas por medicamentos.

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é rico em sódio, contém 42,4 mg (aproximadamente 1,84 mmol) de sódio por mL, equivalente a 2,1% da ingestão dietética diária máxima recomendada pela OMS de sódio. A dose diária máxima deste medicamento contém 54% da ingestão diária máxima de sódio recomendada pela OMS. Levar



em consideração em pacientes em dieta pobre em sal (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética em populações especiais)

Carcinogênese e mutagênese

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) contém hidrazina, um produto de degradação da carbidopa que pode ser genotóxica e possivelmente carcinogênica (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - . A dose diária média de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é de aproximadamente 2.541 mg/dia de foslevodopa e 127 mg/dia de foscarbidopa. A dose diária máxima recomendada é de 6.000 mg de foslevodopa e 300 mg de foscarbidopa. Isto inclui hidrazina até uma exposição média de 0,2 mg/dia, com um máximo de 0,5 mg/dia. O significado clínico desta exposição à hidrazina não é conhecido.

Cardiovascular

Em pacientes com histórico de infarto do miocárdio que apresentam arritmias residuais atriais nodais ou ventriculares, a função cardíaca deve ser monitorada com cuidado especial durante o período de ajustes iniciais da dosagem.

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode induzir hipotensão ortostática e deve ser administrado com cautela em pacientes que estejam tomando outros medicamentos que possam causar hipotensão ortostática (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas).

Em estudos clínicos, infarto do miocárdio e arritmia foram relatados em pacientes que tomavam carbidopa-levodopa [os metabólitos ativos de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada)]. Pergunte aos pacientes sobre sintomas de doença cardíaca isquêmica e arritmia, especialmente aqueles com histórico de infarto do miocárdio ou arritmias cardíacas.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

A levodopa e a carbidopa podem causar tontura e hipotensão ortostática. Portanto, deve-se ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas. Pacientes tratados com levodopa e outros agentes dopaminérgicos relataram adormecer repentinamente durante atividades de rotina, incluindo a operação de veículos motorizados, o que às vezes resultou em acidentes. Embora alguns pacientes tenham relatado sonolência durante o uso de levodopa, outros perceberam que não apresentavam sinais de alerta, como sonolência excessiva, e acreditavam estarem alertas imediatamente antes do evento.

Os pacientes devem ser alertados sobre o início repentino do sono e o risco de operar máquinas perigosas, incluindo dirigir veículos motorizados, enquanto tomam VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). Pacientes tratados com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) que apresentam sonolência e/ou episódios de sono repentino devem ser aconselhados a não dirigir ou se envolver em atividades em que a vigilância prejudicada possa colocá-los, ou outros, em risco de ferimentos graves ou morte (por exemplo, operar máquinas) até que esses episódios recorrentes e a sonolência tenham sido resolvidos.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas se apresentar sonolência/ou episódios de sono repentino durante o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Monitoramento e testes laboratoriais

Recomenda-se a avaliação periódica da função hepática, hematopoiética, cardiovascular e renal durante a otimização da dosagem e durante a terapia prolongada com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).

A pressão arterial deve ser monitorada em pacientes que recebem medicação anti-hipertensiva (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Cardiovascular e 6. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA).

As concentrações plasmáticas de vitamina B12, vitamina B6, homocisteína, ácido metilmalônico e ácido fólico devem ser coletadas no início do tratamento e em intervalos regulares durante o tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (ver item 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Polineuropatia)

Neurológico

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) deve ser administrado com cautela em pacientes com histórico de convulsões, condições associadas a convulsões ou que tenham baixo limiar convulsivo.

Polineuropatia



Foi relatada polineuropatia em pacientes tratados com combinações de levodopa/carbidopa, incluindo VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). Em pacientes tratados com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), os eventos adversos de polineuropatia foram geralmente consistentes com neuropatia periférica, diminuição da sensação vibratória, neuralgia, distúrbio sensorial e perda sensorial. Os sintomas relatados podem incluir dormência, formigamento, diminuição da sensibilidade, fraqueza e dor nas pernas, mãos, pés e extremidades. Deficiências de ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6 e homocisteína elevada podem estar associadas à polineuropatia.

Antes de iniciar VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), os médicos devem avaliar os pacientes quanto a histórico ou sinais de polineuropatia e fatores de risco conhecidos (por exemplo, deficiências de vitamina B12 e/ou vitamina B6, diabetes mellitus, hipotireoidismo) e periodicamente a partir de então. Para pacientes com polineuropatia pré-existente, os benefícios do tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) devem ser cuidadosamente avaliados em relação aos riscos potenciais, incluindo o potencial de dificuldade na mobilidade. Pacientes que desenvolvem sintomas de neuropatia periférica e baixas concentrações plasmáticas de vitamina B6 e/ou vitamina B12, ou concentrações elevadas de homocisteína ou ácido metilmalônico podem se beneficiar de suplementação vitamínica. Os médicos devem avaliar cuidadosamente se é necessário um ajuste de dose e avaliar o benefício/risco da continuação do tratamento (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Monitoramento e testes laboratoriais)

Síndrome maligna neuroléptica

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não deve ser retirado abruptamente. Um complexo de sintomas semelhante à Síndrome Neuroléptica Maligna, incluindo rigidez muscular, aumento da temperatura corporal, alterações mentais (por exemplo, agitação, confusão, coma) e aumento da creatina fosfoquinase sérica têm sido relatados quando medicamentos antiparkinsonianos são retirados abruptamente. Rabdomiólise secundária à Síndrome Neuroléptica Maligna ou discinesias graves foram observadas raramente em pacientes com doença de Parkinson. Os pacientes devem ser cuidadosamente observados quando a dose das combinações levodopa/carbidopa for abruptamente reduzida ou descontinuada, especialmente se o paciente estiver recebendo antipsicóticos. Caso ocorra uma combinação de tais sintomas, o paciente deve ser mantido sob vigilância médica, hospitalizado se necessário e deve ser administrado tratamento sintomático apropriado. Isto pode incluir a retomada da terapia com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) após avaliação apropriada.

Oftalmológico

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto podem ser tratados com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) com cautela, desde que a pressão intraocular esteja bem controlada e o paciente seja monitorado cuidadosamente quanto a alterações na pressão intraocular durante a terapia.

A carbidopa-levodopa [os metabólitos ativos de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada)] pode causar aumento da pressão intraocular em pacientes com glaucoma.

Psiquiátrico

Pacientes com psicose anterior ou atual devem ser tratados com cautela.

A administração concomitante de antipsicóticos com propriedades bloqueadoras dos receptores de dopamina, particularmente antagonistas dos receptores D2, deve ser realizada com cautela, e o paciente deve ser cuidadosamente observado quanto à perda do efeito antiparkinsoniano ou piora dos sintomas parkinsonianos (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Depressão

Todos os pacientes tratados com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de alterações mentais, depressão com tendências suicidas e outras alterações mentais graves.

Alucinações

As alucinações são efeitos colaterais conhecidos do tratamento com agentes dopaminérgicos, incluindo VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). Foi relatada maior frequência de alucinações e psicose em indivíduos que receberam agonistas de dopamina concomitantes e/ou outros tratamentos dopaminérgicos contendo levodopa em indivíduos tratados com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (14,9%) e indivíduos que receberam terapia oral (3,0%) (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A revisão do tratamento é recomendada se tais sintomas se desenvolverem.



Controle de impulsos / comportamentos compulsivos / Síndrome de desregulação da dopamina

Os pacientes devem ser monitorados regularmente quanto ao desenvolvimento de distúrbios de controle de impulsos. Pacientes e cuidadores devem ser informados de que sintomas comportamentais de distúrbios de controle de impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivas, compulsão alimentar e alimentação compulsiva, foram relatados em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos para doença de Parkinson, incluindo VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).

Dados de segurança de diferentes fontes, incluindo literatura, ensaios clínicos e avaliação pós-comercialização, descreveram um padrão viciante em relação à terapia dopaminérgica (frequentemente referida como Síndrome de desregulação da dopamina), em que os pacientes usam doses superiores às necessárias para controlar seus sintomas motores. Pacientes e cuidadores devem ser aconselhados a seguir as instruções de dosagem fornecidas pelo médico. Como os pacientes podem não reconhecer esses comportamentos como anormais, é importante que os médicos peçam especificamente aos pacientes e aos cuidadores que identifiquem novos padrões de comportamento. Recomenda-se a revisão do tratamento, incluindo a redução da dose, caso tais sintomas sejam desenvolvidos.

Pele

Reações e infecções no local da infusão

Infecções no local da infusão foram relatadas em pacientes que receberam VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). Nos estudos clínicos, os eventos no local de infusão foram os eventos adversos relatados mais frequentes e também o evento mais comum que levou à descontinuação do estudo (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Em alguns pacientes, infecções graves levaram a complicações sistêmicas, como sepse, que exigiram hospitalização. Portanto, recomenda-se a monitorização cuidadosa das reações e infecções no local da infusão. Caso apareçam quaisquer sinais incomuns (vermelhidão, dor, inchaço) no local da infusão, ou se estes piorarem, o paciente deve ser aconselhado a consultar um profissional de saúde. Recomenda-se seguir as técnicas assépticas ao usar essa medicação e alternância frequente do local de infusão (substituição do conjunto de infusão a cada 3 dias no máximo) para reduzir o risco. Recomenda-se que os novos locais de infusão estejam a pelo menos 2,5 cm dos locais usados nos últimos 12 dias (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Em alguns pacientes, a redução da dose contribuiu para reduzir a ocorrência de eventos no local da infusão.

Melanoma

Estudos epidemiológicos demonstraram que os pacientes com doença de Parkinson têm um risco mais elevado (2 a aproximadamente 6 vezes superior) de desenvolver melanoma do que a população em geral. Não está claro se o aumento do risco observado se deve à doença de Parkinson ou a outros fatores, tais como medicamentos utilizados para tratar a doença de Parkinson. Portanto, os pacientes e profissionais de saúde são aconselhados a monitorar melanomas com frequência e regularmente ao usar VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). Idealmente, exames periódicos de pele devem ser realizados por profissionais devidamente qualificados (por exemplo, dermatologistas).

Populações especiais

Mulheres grávidas

Não existem dados de avaliação do uso de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em mulheres grávidas. Estudos de levodopa e carbidopa em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações viscerais e esqueléticas em coelhos (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento). O risco potencial para humanos não é conhecido.

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por gestantes sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

A levodopa e possivelmente os metabólitos da levodopa são excretados no leite humano. Há evidências de que a lactação é suprimida durante o tratamento com levodopa. Não se sabe se a carbidopa ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram excreção de carbidopa no leite materno.



Não há informações suficientes sobre os efeitos de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) ou seus metabólitos em recém-nascidos/lactentes. VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não deve ser utilizado durante a amamentação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento inibe a produção de leite humano. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

População pediátrica (< 18 anos de idade): a segurança e eficácia de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em pacientes menores de 18 anos de idade não foram avaliadas.

Idosos (≥ 65 anos de idade): os estudos clínicos do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas graves

- Não utilize VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) com inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO) e inibidores seletivos da MAO tipo A. Esses inibidores devem ser descontinuados pelo menos duas semanas antes de iniciar a terapia com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- Não utilize VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) com a administração concomitante de uma amina simpatomimética (por exemplo, epinefrina, noradrenalina, isoproterenol) (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Visão Geral de Interações Medicamentosas

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). As seguintes interações são conhecidas pela combinação de levodopa/carbidopa.

Interações Medicamentosas

Os medicamentos listados na tabela abaixo são baseados em relatos de caso ou estudos de interação medicamentosa, ou interações potenciais devido à magnitude ou gravidade esperadas da interação (ou seja, aquelas identificadas como contraindicadas).

Tabela 3. Interações medicamentosas estabelecidas ou potenciais

Classe ou medicamento concomitante	Fonte da Evidência	Efeito	Comentário Clínico
Antidepressivos	C	Interação farmacodinâmica	Há raros relatos de reações adversas, incluindo hipertensão e discinesia, resultantes da administração concomitante de antidepressivos tricíclicos e preparações de levodopa/carbidopa.
Hipertensivos	C	Interação farmacodinâmica	A hipotensão postural sintomática tem ocorrido quando combinações de levodopa e um inibidor da descarboxilase são adicionadas ao tratamento de pacientes que já recebem anti-hipertensivos. Pode ser necessário ajuste posológico do agente anti-hipertensivo.
Inibidores da catecol-O-metil transferase (COMT)	C, T	↓ Depuração de Levodopa	O uso concomitante de inibidores da COMT e VYALEV® pode aumentar a biodisponibilidade da levodopa. A dose de VYALEV® pode necessitar de ajuste.



Inibidores da monoamina oxidase (MAO)	C, T	Interação farmacodinâmica	Os inibidores da MAO são contraindicados em pacientes que tomam VYALEV [®] , com exceção dos inibidores seletivos da MAO-B. O uso concomitante de selegilina e levodopa/carbidopa tem sido associado a hipotensão ortostática grave.
---------------------------------------	------	---------------------------	--

Outros medicamentos: Antagonistas dos receptores dopaminérgicos (alguns antipsicóticos, por exemplo, fenotiazinas, butirofenonas e risperidona e antieméticos, por exemplo, metoclopramida), Benzodiazepínicos, Isoniazida, Fenitoína, Papaverina	C, T	↓ Efeito terapêutico de levodopa	Pacientes tomando estes medicamentos em conjunto com VYALEV® deve ser cuidadosamente observados para perda de resposta terapia (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Neurológico; Síndrome maligna neuroléptica e Psiquiátrico)
Agentes simpatomiméticos (por exemplo, epinefrina, noradrenalina, isoproterenol ou anfetamina)	C, T	Interação farmacodinâmica	VYALEV® não deve ser administrado concomitantemente com agentes simpatomiméticos, que estimulam o sistema nervoso simpático, uma vez que a levodopa pode potencializar os efeitos cardiovascular (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Se a administração concomitante for necessária, é essencial uma vigilância rigorosa do sistema cardiovascular e a dose dos agentes simpatomiméticos pode ter de ser reduzida.
Substratos do CYP1A2 (por exemplo, fluvoxamina, clozapina, cafeína, teofilina, duloxetina, melatonina)	T	Foscarbidopa foi identificado como um indutor potencial do CYP1A2 in vitro. Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamento para avaliar a relevância clínica desse achado.	Deve ter-se cuidado ao prescrever VYALEV® em associação com substratos sensíveis do CYP1A.
Substratos transportadores de captação renal	T	O potencial da foslevodopa para inibir as proteínas transportadoras MATE1 e MATE2K não foi totalmente avaliado in vitro e não pode ser excluído um potencial de efeito clinicamente relevante na exposição ao substrato.	Recomenda-se cautela.

Legenda: C = Estudo de Caso; CT = Estudo Clínico; T = Teórico

Interações medicamento-alimentos: VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é administrado por via subcutânea e, portanto, desvia tanto do estômago quanto do intestino. Portanto, não se espera que os alimentos afetem a absorção de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) ou alterem a exposição sistêmica à levodopa ou carbidopa.

Interações medicamento – plantas medicinais: as interações com produtos fitoterápicos não foram estabelecidas.

Interações Medicamento – testes laboratoriais: levodopa/carbidopa e, portanto, VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), podem causar um resultado falso positivo quando uma tira de teste (dipstick) é usada para testar corpos cetônicos urinários; esta reação não é alterada pela fervura da amostra de urina. O uso de métodos de glicose oxidase pode dar resultados falsos negativos para glicosúria.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. Não utilize nenhuma solução que tenha sido congelada.

Os frascos do medicamento são apenas para uso único. Frascos parcialmente utilizados devem ser descartados. Descarte o frasco após transferir o produto para a seringa.



Descarte a seringa e qualquer quantidade não utilizada de VYALEV® na seringa após o produto ter permanecido na mesma por 24 horas. Descarte todos os materiais de administração usados e qualquer produto não utilizado imediatamente após cada infusão, de acordo com os requisitos locais.

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode ser armazenado em temperatura ambiente até um máximo de 30°C por um único período de até 28 dias. Após armazenar o VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em temperatura ambiente, não devolva o produto para a geladeira. Descarte o VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) se não for usado dentro do período de 28 dias em temperatura ambiente.

Outras considerações:

- Não use o VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) após a data de validade no rótulo do frasco-ampola/caixa do medicamento.
- Não agite.
- Não dilua.
- Não misture o VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) com outros produtos.
- Registre a data em que o VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) foi removido pela primeira vez da geladeira no espaço fornecido na caixa do medicamento.
- Use técnica asséptica ao preparar e administrar este produto.
- Todo o conteúdo de um frasco-ampola do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) deve ser transferido para uma seringa para administração. Não retire apenas uma parte do conteúdo do frasco-ampola.

Não use este medicamento se notar que a solução está turva ou contém flocos ou partículas.

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) solução injetável tem validade de 20 meses à partir da data de sua fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas:

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é uma solução estéril, livre de conservantes, transparente a levemente opalescente, em um frasco-ampola de vidro. A solução deve ser livre de partículas. O VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode variar de incolor a amarelo, a marrom e pode ter uma tonalidade roxa ou vermelha. As variações na cor são esperadas e não têm impacto na qualidade do produto. A solução pode ficar mais escura após a perfuração da rolha do frasco-ampola ou enquanto estiver na seringa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Considerações de dose

- VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é administrado como infusão subcutânea contínua, 24 horas por dia, utilizando a bomba de infusão Vyafuser™. Apenas a bomba VYAFUSER deve ser utilizada (consulte as instruções de uso da bomba para obter detalhes) utilizando componentes de infusão estéril de uso único para o paciente (seringa, equipo e adaptador de frascos) qualificados e fornecidos separadamente. Consulte as Instruções de Uso da Bomba VYAFUSER para Profissionais de Saúde e as Instruções de Uso de Preparação da Solução VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) para obter informações adicionais sobre acessórios.
- Não administre por via intravenosa ou intramuscular.
- Recomenda-se a avaliação periódica da função hepática, hematopoiética, cardiovascular e renal durante a otimização da dose e durante a terapia prolongada com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).
- Em caso de suspeita ou diagnóstico de demência com um limiar de confusão diminuído, a bomba do paciente deve ser manuseada pela equipe de enfermagem ou por um cuidador e a relação benefício/risco de continuar o tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) deve ser reavaliada.

Posologia recomendada



A taxa de infusão inicial recomendada do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é determinada pela conversão da ingestão diurna de levodopa em equivalentes de levodopa (EL) e inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e, em seguida, aumentando-a para levar em conta uma administração de 24 horas (vide “Início do tratamento”). A dose pode ser ajustada para atingir uma resposta clínica que maximiza o período “On” funcional e minimiza o número e a duração de episódios “Off” e episódios “On” com discinesia incômoda.

A menor dose eficaz deve ser usada para minimizar o risco de eventos adversos. A dose diária máxima recomendada de foslevodopa é de 6.000 mg (ou 25 mL de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) por dia, equivalente a aproximadamente 4.260 mg de levodopa por dia). Observe que um número limitado de pacientes foi exposto a doses diárias superiores a 4.000 mg de foslevodopa.

O VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) substitui medicamentos que contêm levodopa e inibidores da catecol O-metiltransferase (COMT). Se necessário, outras classes de medicamentos para a doença de Parkinson podem ser tomados simultaneamente.

Início do tratamento

O início do tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) deve ser realizado em ambiente médico/hospitalar, sob supervisão médica. Ajustes de dose devem ser realizados sob supervisão médica. Os pacientes selecionados para tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) devem ser capazes de compreender e usar o sistema de administração por conta própria ou com a assistência de um cuidador.

Os pacientes devem ser treinados sobre o uso adequado do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) e do sistema de administração (vide “**Modo de usar**”) antes de iniciar o tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) e conforme necessário, posteriormente.

Três etapas são necessárias para iniciar o tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (pelo prescritor):

- **Etapla 1:** Calcular o EL com base nos medicamentos que contêm levodopa e medicamentos inibidores da COMT tomados durante o tempo de vigília do paciente.
- **Etapla 2:** Determinar a taxa de infusão por hora do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) a ser administrada ao longo das 24 horas.
- **Etapla 3:** Determinar o volume da dose inicial

Etapla 1: Calcule os EL com base nos medicamentos que contêm levodopa e medicamentos inibidores da COMT tomados durante o tempo de vigília do paciente

A quantidade de levodopa de todas as formulações contendo levodopa tomada durante as horas de vigília do dia (normalmente 16 horas/dia) deve ser convertida em EL utilizando o fator de multiplicação de dose apropriado da Tabela 4 e, em seguida, somada. Para esse cálculo, considere apenas levodopa e inibidores da COMT. Não inclua levodopa de resgate ou qualquer outro medicamento ou terapia antiparkinson, inclusive os medicamentos tomados fora das horas de vigília (por exemplo, dosagem noturna) neste cálculo. Se algum inibidor de COMT for tomado dentro de um período de 24 horas, independentemente da dose do inibidor da COMT, um fator de correção deve ser aplicado à soma de EL, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Cálculo dos equivalentes de levodopa (EL)

Formulação de levodopa	Fator de multiplicação de dose
Liberação imediata, incluindo suspensão enteral	1
Liberação sustentada, liberação controlada ou liberação prolongada ¹	0,75
Se qualquer inibidor da COMT for usado, multiplique a soma de EL calculado acima por 1,33 ¹	
¹ . A levodopa contida nas formulações combinadas de CD/LD/inibidor da COMT conta como liberação imediata e precisa ser adicionada a EL de todas as outras fontes de levodopa antes que a soma seja multiplicada pelo fator de correção dos inibidores da COMT (ou seja, não aplique o fator de correção da COMT até que todos os EL sejam somados). CD = carbidopa; LD = levodopa; COMT = Catecol O-Metiltransferase; EL = equivalentes de levodopa.	

Etapla 2: Determine a taxa de infusão por hora do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) a ser utilizada ao longo das 24 horas

Consulte a Tabela 5 para as taxas de infusão iniciais do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) sugeridas com base nos EL calculados na Etapla 1.

A taxa de infusão por hora para VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) na Tabela 5 é baseada na ingestão de EL do paciente durante um tempo de vigília típico de 16 horas (EL16), e destina-se a ser utilizada durante um período de 24 horas.

Se os EL determinados na Etapa 1 tiverem como base um tempo de vigília maior ou menor que 16 horas, os EL deverão ser ajustados para um período de 16 horas. Para ajustar para um período de 16 horas, utilize os EL calculados na Etapa 1, divida pelo número de horas que o paciente normalmente está acordado e depois multiplique por 16. Em seguida, consulte a Tabela 5 para obter as taxas de infusão iniciais sugeridas para VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).

A taxa de infusão por hora determinada nesta etapa deve ser inserida como taxa de infusão contínuo basal ao programar a bomba (consulte as Instruções de Uso da bomba para obter detalhes) e administrada durante 24 horas.

Tabela 5. Taxa de infusão inicial por hora sugerida para VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada)

EL₁₆ (EL de todos os medicamentos orais contendo LD tomados durante 16 horas de vigília (mg))	Taxa de infusão inicial por hora (mL/hr)¹ sugerida para VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) administrado ao longo de 24 horas
< 400	0,15
400-499	0,15-0,17
500-599	0,17-0,20
600-699	0,20-0,24
700-799	0,24-0,27
800-899	0,27-0,30
900-999	0,30-0,34
1000-1099	0,34-0,37
1100-1199	0,37-0,40
1200-1299	0,40-0,44
1300-1399	0,44-0,47
1400-1499	0,47-0,51
1500-1599	0,51-0,54
1600-1699	0,54-0,57
1700-1799	0,57-0,61
1800-1899	0,61-0,64
1900-1999	0,64-0,68
2000-2099	0,68-0,71
2100-2199	0,71-0,74
2200-2299	0,74-0,78
2300-2399	0,78-0,81
2400-2499	0,81-0,84
2500-2599	0,84-0,88
2600-2699	0,88-0,91
2700-2799	0,91-0,94
2800-2899	0,94-0,98
2900-2999	0,98-1,01
3000-3099	1,01-1,04
>3100	1,04

¹A taxa de infusão por hora é calculada utilizando a seguinte fórmula, em que X é o número de horas de vigília do paciente usado para determinar os EL (por exemplo: X=16, na tabela acima)

Taxa de infusão por hora (mL/h) = $[(EL \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$

Pressupostos usadas para gerar a "taxa de infusão inicial por hora sugerida para VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada)":

- Os EL diários totais durante 16 horas são aumentados em 50% para levar em conta a dosagem por 24 horas
- A foslevodopa subcutânea é 8% mais biodisponível do que a levodopa absorvida enteralmente
- A razão de peso molecular entre foslevodopa e levodopa é de 1,41:1
- Um mL do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) contém 240 mg de foslevodopa e 12 mg de foscarbidopa hidratada
- A maioria dos pacientes com DP é tratada com medicamentos orais para DP durante o tempo de vigília (normalmente, período de tratamento de 16 horas/dia); uma vez calculada a quantidade de foslevodopa necessária durante o período de 16 horas, ela é dividida por 240 mg para determinar o número de mililitros necessários durante o período de 16 horas e, em seguida, dividida ao longo de 16 horas para estabelecer a taxa de infusão por hora

EL = equivalentes de levodopa; LD = levodopa; DP = doença de Parkinson.

Etapa 3: Determine o volume da dose inicial

Uma dose inicial pode ser administrada imediatamente antes de iniciar a infusão por hora para alcançar rapidamente o controle sintomático ao iniciar a terapia com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em um estado "Off" (ou se a bomba tiver permanecido desligada por mais de 3 horas). Se a dose inicial estiver habilitada, ela deverá ser o mais próximo possível da quantidade de equivalentes de levodopa da primeira dose matinal da terapia da doença de Parkinson que o paciente costumava tomar antes de iniciar VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). As doses iniciais podem ser administradas tanto por meio da bomba ou usando comprimidos orais de liberação imediata de carbidopa/levodopa.

A Tabela 6 fornece o volume (mL) recomendado da dose inicial do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) a ser programado na bomba (consulte as Instruções de Uso da bomba para obter detalhes) e a quantidade (mg) de levodopa de liberação imediata correspondente, independentemente do inibidor periférico da DOPA descarboxilase (por exemplo, carbidopa, benserazida) coadministrado.

Tabela 6. Determinação do volume do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) recomendado para a dose inicial

Volume da dose inicial do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (mL)	EL aproximado (mg)
0,6	100
0,9-1,2	150-200
1,5-1,8	250-300
2,0	350
0,1 mL do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) contém 24 mg de foslevodopa (equivalente a aproximadamente 17 mg de levodopa). A bomba é capaz de administrar uma dose inicial que varia de 0,1 mL a um máximo de 3,0 mL, em incrementos de 0,1 mL.	

Otimização e manutenção da taxa basal

O médico pode ajustar a taxa de infusão por hora para obter a resposta clínica ideal para o paciente. A taxa de infusão por hora deve ser administrada continuamente durante o período de infusão diária de 24 horas. Se desejar, o profissional de saúde pode programar e ativar duas taxas de infusão horárias alternativas (baixa/alta). As taxas de infusão podem ser ajustadas em incrementos de 0,01 mL/h (o que é equivalente a aproximadamente 1,7 mg de levodopa/hora) e não devem exceder 1,04 mL/h (ou aproximadamente 4.260 mg de levodopa por dia [6.000 mg de foslevodopa por dia]). A bomba Vyafuser™ incorpora acesso seguro às configurações de dose para evitar que os pacientes façam alterações em suas taxas de infusão pré-programadas ou na funcionalidade de Dose extra.

VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode ser administrado isoladamente ou, se necessário, com outros medicamentos concomitantes para DP, com base no julgamento do médico. Uma redução em outros medicamentos



concomitantes para DP, seguida de um ajuste na dosagem do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), pode ser considerada durante a infusão do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).

Taxas de fluxo alternativas e doses extras

Taxa de fluxo alternativa

A bomba também permite a programação de duas opções alternativas de taxa de infusão para uso do paciente (baixa/alta). As taxas de infusão alternativas devem ser ativadas e pré-programadas pelo profissional de saúde e podem ser selecionadas pelos pacientes para atender às mudanças na demanda funcional, por exemplo, reduzindo a dose à noite ou aumentando a dose para atividades intensas prolongadas (consulte as Instruções de Uso da bomba para obter detalhes).

Doses extras

Se habilitado pelo médico, os pacientes podem autoadministrar uma dose extra para controlar os sintomas "Off" agudos experimentados durante a infusão contínua. O volume de dose extra pode ser programado para 1 das 5 opções (consulte a Tabela 7). O recurso Dose extra é limitado a não mais que 1 dose extra por hora. Se 5 ou mais doses extras forem usadas pelo paciente durante o período de tratamento de 24 horas/dia, uma revisão da taxa de infusão basal contínua deve ser considerada (consulte as Instruções de Uso da bomba para obter detalhes). A capacidade de ativar esta função, bem como o tempo mínimo necessário entre doses extras, é determinado pelo profissional de saúde e não pode ser modificado pelo paciente (consulte as instruções de uso da bomba para obter detalhes sobre a programação do recurso Dose Extra).

Tabela 7. Opção de Dose extra para VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada)

Volume da dose extra do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (mL)	EL aproximado (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

Monitoramento do Tratamento

Uma deterioração súbita ou incomum na resposta ao tratamento pode indicar uma obstrução/bloqueio do dispositivo (bomba ou conjunto de infusão) ou outros problemas relacionados ao dispositivo e deve ser investigada.

Ajuste da dose para insuficiência renal ou hepática: VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é contraindicado em pacientes com evidência clínica ou laboratorial de doença hepática ou renal descompensada (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES). A farmacocinética do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática não foi estabelecida.

Não há estudos sobre a farmacocinética de levodopa e carbidopa em pacientes com insuficiência hepática ou renal. A posologia com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é individualizada por titulação para efeito ideal (que corresponde às exposições plasmáticas de levodopa e carbidopa otimizadas individualmente); portanto, os efeitos potenciais da insuficiência hepática ou renal na exposição a levodopa e carbidopa são indiretamente contabilizados na titulação da dose. A titulação da dose deve ser realizada com cautela em pacientes com insuficiência renal e hepática grave.

- **pacientes pediátricos (< 18 anos de idade):** a segurança e eficácia de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em pacientes menores de 18 anos de idade não foram avaliadas.

- **pacientes idosos (> 65 anos de idade):** os estudos clínicos de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens. Em geral, a seleção da dose para paciente idoso deve ser cautelosa, geralmente começando na extremidade inferior da faixa de dosagem, refletindo a maior frequência de diminuição da



função hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou outras terapias medicamentosas (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Modo de usar

O VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é administrado por via subcutânea abdominal, evitando uma área com 5 cm de raio ao redor do umbigo. Use técnica asséptica ao preparar e administrar VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (consulte as instruções de uso para saber como preparar a solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada)). O conjunto de infusão (cânula) pode permanecer no local por até 3 dias quando o VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é infundido continuamente. Alterne o local de infusão e use um novo conjunto de infusão pelo menos a cada 3 dias. Recomenda-se que os novos locais de infusão estejam a pelo menos 2,5 cm de distância dos locais usados nos últimos 12 dias. VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não deve ser infundido em áreas sensíveis, lesionadas, avermelhadas ou rígidas. Para a administração do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), somente a bomba de infusão Vyafuser™ deve ser usada (consulte as Instruções de Uso da bomba para obter detalhes) utilizando componentes de infusão estéreis de uso único (seringa, conjunto de infusão e adaptador do frasco-ampola) qualificados para o uso.

Os pacientes devem ser treinados sobre o uso adequado do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) e do sistema de administração (bomba, frasco-ampola de solução, adaptador do frasco-ampola, seringa, conjunto de infusão, acessório de transporte, bateria recarregável e carregador) antes de iniciar o tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) e, se necessário, depois. Caso apareçam quaisquer sinais incomuns (vermelhidão, dor, inchaço) no local da infusão, ou se estes piorarem, o paciente deve ser aconselhado a consultar um profissional de saúde.

O medicamento deve ser armazenado e manuseado conforme descrito em 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.

Dose esquecida

A descontinuação súbita ou a rápida redução da dose do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), sem administração de terapia dopaminérgica alternativa, devem ser geralmente evitadas (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Não nade nem tome banho com a bomba. O VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode ser interrompido sem outras ações adicionais por curtos períodos de tempo, como quando o paciente está tomando banho. Para interrupções superiores a 1 hora, um novo conjunto de infusão (tubo e cânula) deve ser usado e alternado para um local de infusão diferente. Se a infusão tiver sido interrompida por mais de 3 horas, o paciente também pode autoadministrar uma dose inicial, se habilitado pelo médico, para restabelecer rapidamente o controle dos sintomas. O conjunto de infusão deve ser substituído e trocado se o adesivo se soltar.

Se o tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) for interrompido por um período prolongado (>24 horas) ou descontinuado permanentemente, o médico deve determinar o tratamento dopaminérgico alternativo adequado (por exemplo, levodopa/carbidopa oral). O tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode ser retomado a qualquer momento, seguindo as instruções para o início do tratamento com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (vide “Início do tratamento”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

No Estudo M15-736, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, duplo-placebo e controlado por ativo de 12 semanas, um total de 141 pacientes com doença de Parkinson avançada foram incluídos. Destes, 74 pacientes receberam VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em combinação com placebo oral e 67 receberam carbidopa-levodopa oral de liberação imediata em combinação com infusão subcutânea contínua de solução placebo. Eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) considerados relacionados ao medicamento foram relatados em 70,3% dos pacientes que receberam VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) e em 22,4% dos pacientes que receberam carbidopa-levodopa oral de liberação imediata. Eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) que levaram à descontinuação do estudo foram relatados em 21,6% dos pacientes tratados com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) e em 1,5% dos pacientes tratados com carbidopa-levodopa oral de liberação imediata. Os EAETs mais frequentes que levaram à descontinuação estiveram relacionados a reações e infecções no local da infusão. A maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento que levaram à descontinuação do tratamento não foi grave e ocorreu nas primeiras 4 semanas de tratamento do estudo. As reações adversas mais comuns ($\geq 10\%$) no grupo que recebeu VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) foram reação no local de infusão (62,2%), Infecção no local da infusão (28,4%), Alucinação (12,2%) e discinesia (10,8%). Nos Estudos

Abertos de Longo Prazo (em andamento) que avaliam a segurança e a tolerabilidade do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) ao longo de 52 semanas (M15-741) ou 96 semanas (M20-098; estudo de extensão de M15-736 e M15-737; extensão de M15-741), os eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) foram relatados em 87,0% dos pacientes incluídos em um dos três estudos abertos, sendo a maioria não grave (64,2%) e de intensidade leve ou moderada (64,5%). Eventos adversos graves foram relatados em 22,8% dos pacientes e eventos relatados em $\geq 2\%$ incluíram abscesso no local da infusão, celulite no local da infusão, doença de Parkinson, alucinação e transtorno psicótico. Eventos adversos que levaram à descontinuação do medicamento do estudo foram relatados em 22,2% dos pacientes. Os tipos de eventos adversos foram geralmente semelhantes e consistentes com os dados de segurança do estudo M15-736, sendo os EAETs mais frequentes os eventos relacionados ao local da infusão (eritema, celulite, nódulo, dor, edema), queda e alucinação. Com exceção dos EAETs relacionados ao local de infusão, o perfil de segurança a longo prazo do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), incluindo eventos adversos relatados, alterações nos valores laboratoriais, sinais vitais e eletrocardiogramas, é geralmente semelhante ao de medicamentos à base de levodopa-carbidopa.

Visão geral das reações adversas

As reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) observadas em pacientes expostos ao VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) nos estudos clínicos de Fase 3 foram reações no local da infusão e infecções (eritema, nódulo, celulite, edema e dor), alucinação, queda e ansiedade (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações e infecções no local de infusão; Pele; Alucinações).

Reações adversas em estudos clínicos

Os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito específicas. As taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos, portanto, podem não refletir as taxas observadas na prática e, não devem ser comparadas às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento. As informações sobre reações adversas obtidas em estudos clínicos podem ser úteis para identificar e aproximar as taxas de reações adversas ao medicamentos em uso no mundo real.

Lista de reações adversas

As reações adversas relatadas em um estudo aberto de segurança e tolerabilidade de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em 379 pacientes expostos ao medicamento nos estudos de Fase 3 (M15-741, M15-737, M15-736 e M20-098) com base nas frequências emergentes do tratamento atribuídas são apresentado na Tabela 5, listado por classe de sistema de órgãos MedDRA. As frequências de reações adversas baseiam-se na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); e muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 9. Lista de reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito comum	Celulite no local da infusão Infecção no local da infusão ^c
	Comum ^a	Abscesso no local da infusão
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Comum	Diminuição do apetite
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Ansiedade Alucinação ^b
	Comum	Estado confusional Ilusões Depressão Transtorno do controle de impulsos Insônia Paranoia Transtorno psicótico Ideação suicida Agitação Delírio

	Incomum	Síndrome de desregulação dopaminérgica
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	
	Comum	Transtorno cognitivo Tontura Tontura postural Discinesia Distonia Dor de cabeça Hipoestesia Fenômeno “on-off” Parestesia Sonolência Distúrbio do equilíbrio
Distúrbios vasculares	Comum	Hipertensão Hipotensão Hipotensão ortostática
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Dor abdominal Constipação Diarreia Boca seca Náusea Vômito
Distúrbios renais e urinários	Comum	Incontinência urinária Retenção urinária
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Eritema no local da infusão Nódulo no local da infusão Edema no local da infusão Dor no local da infusão Reação no local da infusão Calor no local da infusão
	Comum ^a	Astenia Fadiga Equimose no local da infusão Esfoliação no local da infusão Extravasamento no local da infusão Hematoma no local da infusão Hemorragia no local da infusão Induração no local da infusão Inflamação no local da infusão Irritação no local da infusão Massa no local da infusão Pápula no local da infusão Prurido no local da infusão Erupção cutânea no local da infusão Inchaço no local da infusão Mal-estar Edema periférico
Investigações	Comum	Redução de vitamina B6 Redução do peso
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	Muito comum	Quedas
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	Dispneia

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Comum	Prurido Erupção cutânea
Distúrbios cardíacos	Incomum	Palpitações
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Espasmos musculares
^a Reações adversas comuns relacionadas a eventos no local da infusão incluídas se $\geq 2\%$ ^b Alucinação inclui alucinação, alucinação visual, alucinação auditiva, alucinação olfativa, alucinações mistas e alucinações táteis. ^c As infecções no local da infusão incluem celulite, infecção e abscesso.		

Reações e infecções no local da infusão

Reações e infecções no local de infusão, comumente observadas com infusões subcutâneas, foram observadas com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) nos estudos clínicos. A maioria destes acontecimentos não foi grave, de gravidade ligeira ou moderada e resolveu-se com ou sem tratamento com antibióticos e/ou incisão e drenagem. Para vários pacientes, foram relatadas mais de uma reação adversa/infecção no local de infusão. Três pacientes com infecções no local de infusão tiveram uma complicação de sepse que resultou em hospitalização. Monitore quaisquer alterações na pele no local da infusão que possam indicar uma infecção potencial, como vermelhidão associada ao calor, inchaço, dor e descoloração quando é aplicada pressão. Técnicas assépticas devem ser seguidas durante o uso deste medicamento e considerar a rotação do local de infusão com mais frequência do que a cada três dias, utilizando um novo conjunto de infusão caso haja alterações na pele. Recomenda-se que os novos locais de infusão estejam a pelo menos 2,5 cm dos locais usados nos 12 dias anteriores (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Advertência e Precauções Sérias; Reações e infecções no local de infusão; Pele; 8. POSOLOGIA E MODE DE USAR).

Achados laboratoriais anormais: hematológicos, química clínica e outros dados quantitativos

Resultados de estudos clínicos

As seguintes anormalidades laboratoriais foram relatadas com o tratamento com levodopa/carbidopa e devem ser consideradas ao tratar pacientes com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada): aumento de ureia no sangue, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST)/transaminase glutâmico-oxalacética sérica (TGO), alanina aminotransferase (ALT)/ transaminase glutâmico-pirúvica sérica (TGP), lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina, glicemia, creatinina, ácido úrico e teste de Coombs, além de valores reduzidos de hemoglobina e hematócrito. Foram identificados leucócitos, bactérias e sangue na urina.

Reações adversas pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram observadas com medicamentos dopaminérgicos e podem ocorrer com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).

- Síndrome de desregulação da dopamina e reação anafilática.

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. Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), a infusão deve ser interrompida imediatamente.

Os sintomas mais proeminentes de uma superdosagem com levodopa/carbidopa são distonia e discinesia. O blefaroespasmó pode ser um sinal precoce de sobredose.

O tratamento de uma superdosagem aguda do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) é o mesmo que o tratamento de uma superdosagem aguda de levodopa; no entanto, a piridoxina não tem efeito na reversão da ação do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada). O monitoramento eletrocardiográfico deve ser utilizado, e o paciente deve ser observado cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de arritmias cardíacas. Se necessário, deve ser administrada uma terapia antiarrítmica apropriada. Os pacientes também devem ser monitorados quanto à hipotensão. A possibilidade de o paciente tomar outros medicamentos junto com VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) deve ser levada em consideração.



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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9860.0023

Produzido por:

Patheon Manufacturing Services LLC
Greenville - EUA

Importado e Registrado por:

AbbVie Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C – São Paulo – SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br



BU 02



INSTRUÇÕES DE USO

Preparação da solução VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) com a bomba VYAFUSER™

Apenas para infusão subcutânea.

Leia todas as instruções antes de utilizar VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).

Antes de utilizar VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada):

O paciente deve ser treinado para realizar a autoadministração corretamente de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) utilizando o sistema de administração (ou seja, bomba VYAFUSER, frasco VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), adaptador para frascos, seringa, equipo, acessórios de transporte, bateria recarregável e carregador).

Armazenamento:

- VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 30°C) por até 28 dias. É uma boa prática manter apenas uma (1) caixa de solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) à temperatura ambiente por vez. Para manter o controle, recomenda-se registrar a data em que os frascos são removidos da geladeira. Um espaço é fornecido na embalagem.
- As embalagens adicionais devem ser armazenadas na geladeira entre 2°C e 8°C, até que sejam necessárias.
- Todo o conteúdo da solução do frasco-ampola deve ser retirado para a seringa. NÃO guarde nenhuma solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) para uso posterior.
- A solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) deve ser descartada se tiver sido conservada à temperatura ambiente (até 30°C) por mais de 28 dias.
- A solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) NÃO deve ser congelada e NÃO deve ser utilizada qualquer solução que tenha sido congelada.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Solução VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada):

- **A cor da solução do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) pode variar e não tem impacto na qualidade do produto.** Pode ser incolor ou variar de cor entre amarelo claro e castanho, possivelmente com tonalidade roxa ou vermelha. Pode ficar com cor mais escura quando estiver na seringa.
- A solução NÃO deve ser utilizada se ela estiver turva, tiver flocos ou tiver partículas.
- Se o frasco-ampola for refrigerado antes da utilização, este deve ser retirado da geladeira e deve-se deixá-lo descansar à temperatura ambiente, fora da luz solar direta durante 30 minutos.
- A solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) **NÃO** deve ser diluída e nem a seringa deve ser preenchida com qualquer substância diferente da prescrita pelo profissional de saúde.

Componentes Descartáveis (adaptador de frasco-ampola e seringa)

- Um novo adaptador do frasco-ampola deve ser usado com cada novo frasco-ampola de solução.
- A solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) não deve ser utilizada se esta estiver na seringa há mais de 24 horas.

A. Transferir a solução do frasco-ampola VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) para a seringa

1. **Certifique-se de que o seu espaço de trabalho está limpo.** Isso ajudará a evitar a contaminação.

2. Reúna os seguintes suprimentos (ver *Figura A*):

- Seringa
- Frasco-ampola de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada)
- Adaptador do frasco-ampola
- Lenços umedecidos com álcool

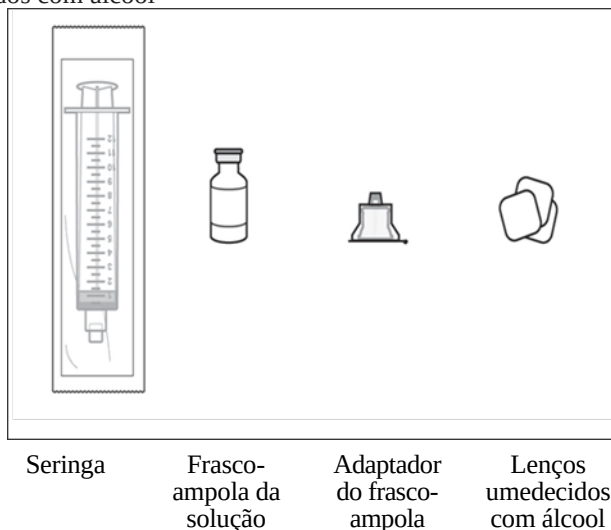


Figura A

1. Inspeção os componentes quanto à validade e danos à embalagem. Isso deve incluir o frasco-ampola de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), adaptador do frasco-ampola e seringa (ver *Figura B*).

- Verifique se a solução é a solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) prescrita.
- A solução de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada), o adaptador de frasco-ampola ou a seringa **NÃO** devem ser utilizados se estiverem vencidos.
- **NENHUM** componente deve ser utilizado se a sua embalagem estéril tiver sido danificada antes da utilização.

Observação: A embalagem do produto para o conjunto de infusão, adaptador do frasco-ampola e seringa indica se são estéreis e como foram esterilizados.

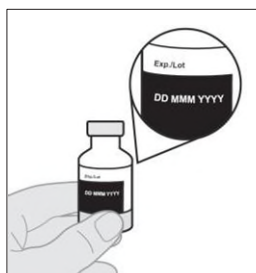


Figura B

2. **Inspecione o conteúdo do frasco de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) (ver Figura C).**

- **Verifique o seguinte:**
 - O líquido não é turvo.
 - Nenhuma partícula é observada no líquido.



Figura C

- A solução do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) **NÃO** deve ser utilizada se estiver turva ou contiver flocos ou partículas.
- Se refrigerada antes do uso, remova o frasco-ampola da geladeira e deixe-o em temperatura ambiente, fora da luz solar direta por 30 minutos. A solução do VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) **NÃO** deve ser aquecida de outra forma que não seja deixar aquecer à temperatura ambiente. Por exemplo, **NÃO** aqueça no microondas ou em água quente.

3. **Lavar as mãos com água e sabão e seque-as (ver Figura D).**



Figura D

4. **Preparar o frasco de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).**

- a. Retirar a tampa do frasco-ampola (ver Figura E).

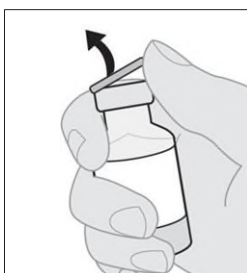


Figura E

- b. Limpar a parte superior do frasco-ampola com um lenço umedecido com álcool e deixe secar (ver *Figura F*). Isso ajudará a evitar a contaminação.

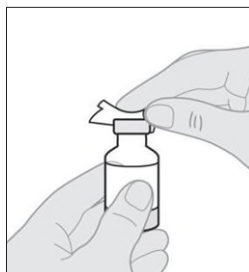


Figura F

5. Conectar o adaptador de frasco-ampola ao frasco-ampola de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada).

- Consulte as instruções de uso do adaptador de frasco-ampola **para obter** as etapas detalhadas.



Nota: As instruções de uso do adaptador de frasco-ampola devem ser fornecidas pelo profissional de saúde ao paciente.

Adaptador do frasco-ampola

6. Prepare a seringa.

- a. Pegue uma nova seringa e retire-a da embalagem.
- b. O êmbolo de borracha deve ser pressionado para expelir totalmente todo o ar interno (ver *Figura G*).

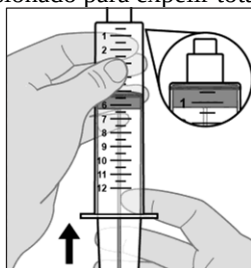


Figura G

- Para minimizar o risco de infecções, a ponta de qualquer componente descartável **NÃO** deve entrar em contato com superfícies sujas. Se a ponta do adaptador do frasco-ampola ou da seringa entrar em contato com uma superfície suja, descarte-a e obtenha uma nova.

7. Enquanto segura firmemente o adaptador do frasco-ampola, a seringa deve ser conectada ao adaptador do frasco-ampola, empurrando-o e, em seguida, rosqueando-o no lugar (ver Figura H).

- NÃO aperte demais.

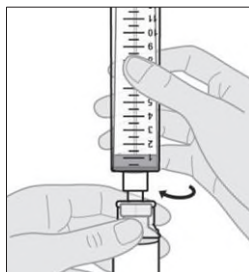


Figura H

8. A seringa deve ser segurada verticalmente com o frasco-ampola de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) em cima da seringa (ver Figura I).

Nota: O adaptador do frasco-ampola pode ter uma aparência diferente do que o que aparece na Figura I.

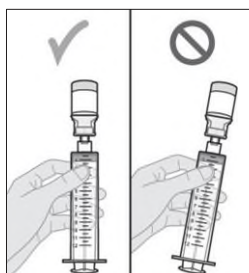


Figura I

9. Retirar todo o conteúdo do frasco-ampola para a seringa.

- a. Enquanto segura a seringa firmemente em uma mão, a haste do êmbolo deve ser puxada para baixo com a outra mão, para inserir todo o conteúdo do frasco-ampola de VYALEV® (foslevodopa/foscarbidopa hidratada) para dentro da seringa, até cerca de 12 mL, ou até ver ar na ponta da seringa (ver Figura J).

Anotações:

- É importante segurar a seringa apontando para cima.
- Todo o conteúdo do frasco-ampola deve ser inserido na seringa.
- Será possível ver ar na ponta da seringa.

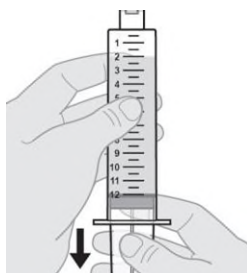


Figura J

10. Inspeccionar se há bolhas de ar.

- Se houver grandes bolhas de ar, elas devem ser removidas. A presença de ar pode afetar a precisão da administração da dose.
 - Como visto na *Figura K*, pequenas bolhas são aceitáveis e o ar na ponta da seringa é esperado.
 - Como visto na *Figura L*, bolhas de ar maiores não são aceitáveis. Enquanto o ar na parte superior da seringa é esperado, as bolhas maiores não são.
- a. SE VOCÊ OBSERVAR GRANDES BOLHAS DE AR, seguir para a **Seção B: Remover manualmente as bolhas de ar**.
 - b. SE VOCÊ OBSERVAR PEQUENAS BOLHAS DE AR ou NÃO OBSERVAR NENHUMA BOLHA DE AR, pule a próxima seção e prossiga para a **Seção C: Expulse o ar da seringa**.

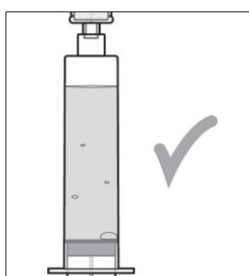


Figura K

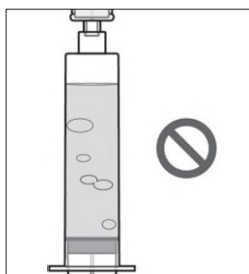


Figura L

B. Remover manualmente as bolhas de ar

11. Reúna as bolhas em uma única bolha de ar.

- a. Girar lenta e suavemente a seringa e incline-a para frente e para trás (ver *Figura M*). **NÃO** agite ou bata na seringa para remover as bolhas de ar.

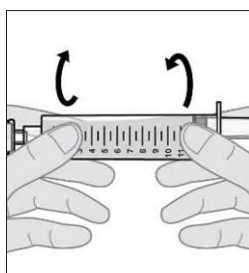


Figura M

Nota: Se ainda existirem bolhas de ar, reúna as bolhas girando suavemente a seringa de ponta a ponta (ver *Figura N*).

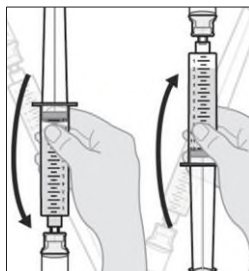


Figura N

- b. Quando as grandes bolhas de ar estiverem reunidas em uma única bolha de ar, continue com a próxima etapa.

c.

C. Expulse o ar da seringa

12. Empurre o ar para fora da seringa.

- a. Com o frasco-ampola ainda conectado, a seringa deve ser apontada para cima.
- b. O ar deve ser empurrado lentamente para fora da seringa e para dentro do frasco-ampola (ver *Figura O*).
- c. Continue empurrando até que todo o ar seja empurrado para fora da seringa e para dentro do frasco-ampola e haja solução visível na ponta da seringa.

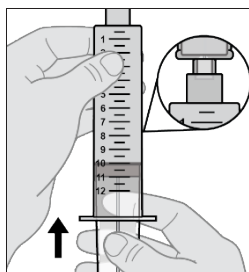


Figura O

Anotações:

- Alguma resistência pode ser sentida à medida que o ar é empurrado de volta para o frasco-ampola.
- Se a seringa estiver ligeiramente inclinada e não apontar para cima, poderá ser possível ver uma pequena bolha de ar no canto (ver *Figura P*). Isso é aceitável.

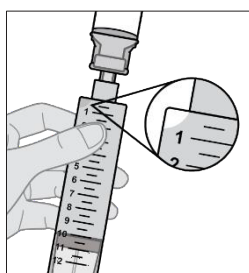


Figura P

13. Inverta a seringa e o frasco de modo a que o frasco-ampola fique na vertical sobre mesa (ver Figura Q).

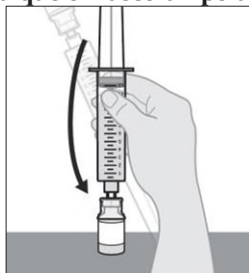


Figura Q

14. Desconectar a seringa do adaptador do frasco-ampola.

- O adaptador do frasco-ampola deve ser segurado firmemente com uma mão e o tambor da seringa com a outra.
- Desconectar a seringa do adaptador do frasco-ampola (ver Figura R). Ao desconectar a seringa do frasco-ampola, o êmbolo **NÃO** deve ser empurrado, ou a solução irá vaziar.
- A seringa deve ser disposta em uma superfície limpa, certificando-se de que a ponta da seringa não entre em contato com uma superfície suja. Para minimizar o risco de infecções, **NÃO** deixe a ponta de qualquer componente descartável entrar em contato com superfícies sujas. Se a ponta do adaptador do frasco ou da seringa entrar em contato com uma superfície suja, elimine-a e obtenha uma nova.

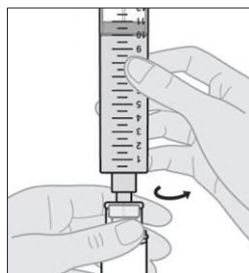


Figura R

15. Agora a seringa está pronta para ser utilizada. Siga o próximo passo, conforme indicado nas Instruções de Uso da Bomba VYAFUSER™.



As Instruções de uso da bomba VYAFUSER™ serão fornecidas pelo profissional de saúde ao paciente.

D. Descarte

16. Os frascos usados com os adaptadores de frascos-ampola ainda conectados, devem ser descartados de acordo com as regulamentações locais.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/06/2026	N/A	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/05/2025	0736322/25-2	12248 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA) – via de desenvolvimento completo	25/05/2026	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	(240 + 12) MG/ML SOL INJ SC CT 7 FA VD TRANS X 10 ML

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651

abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600

abbvie.com