

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

1 INDICACIONES Y USO

ELOCTATE, Factor Antihemofílico (Recombinante), Proteína de Fusión Fc, es un factor antihemofílico, derivado de ADN recombinante, **indicado para adultos y niños con Hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII) para:**

- **Control y prevención de episodios hemorrágicos,**
- **Tratamiento perioperatorio (profilaxis quirúrgica),**
- **Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos.**

Nota: ELOCTATE no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Sólo para uso intravenoso después de ser reconstituido.

2.1 Guías de dosificación

- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia de Factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia, y de la condición clínica del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de cirugía mayor o episodios hemorrágicos mortales.
- Cada etiqueta del vial de ELOCTATE señala la potencia de Factor VIII en unidades internacionales (UI). Una UI corresponde a la actividad de Factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- La asignación de potencia se determina usando un ensayo de sustrato cromogénico. Un estudio de campo¹ ha indicado que los niveles de Factor VIII en el plasma se pueden monitorear usando ya sea, un ensayo de sustrato cromogénico o un ensayo de coagulación en una etapa, usados rutinariamente en laboratorios clínicos de EE.UU.
- El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en el descubrimiento empírico de que 1 UI de Factor VIII por kg de peso corporal aumenta el nivel de Factor VIII en el plasma en 2 UI/dl. El aumento máximo esperado *in vivo* del nivel de Factor VIII expresado como UI/dl (o % de normal) se estima usando la siguiente fórmula:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

$$\text{Incremento Estimado de Factor VIII (UI/dl o \% de normal)} = [\text{Dosis Total (UI)/peso corporal (kg)}] \times 2 \text{ (UI/dl por UI/kg)}$$

La dosis para lograr un aumento máximo deseado *in vivo* del nivel de Factor VIII se puede calcular usando la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{Aumento Deseado de Factor VIII (UI/dl o \% de normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (por ejemplo, vida media, recuperación *in vivo*) y clínicas. Base la dosis y frecuencia de ELOCTATE en la respuesta clínica individual.
- Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos menores de seis años de edad [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.4)*]. Para pacientes de seis años de edad o mayores, no se suele requerir ajustar la dosis.

Control y Prevención de Episodios Hemorrágicos

En la [Tabla 1](#) se proporciona una guía para dosificar ELOCTATE para el control y la prevención de episodios hemorrágicos. Se debiera considerar mantener una actividad del Factor VIII en el rango objetivo o por sobre el mismo.

Tabla 1: Dosificación para Control y Prevención de Episodios Hemorrágicos

Tipo of Hemorragia	Nivel de Factor VIII Requerido (UI/dl o % de normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de Dosificación (horas)	Duración de la Terapia (días)
Menor y Moderada Articulación, músculo superficial/sin compromiso neurovascular (excepto iliopsoas), laceración profunda y renal, tejido blando superficial, membranas mucosas	40-60	20-30	Repetir cada 24-48 horas (12 a 24 horas para pacientes menores de	Hasta que se resuelva el episodio hemorrágico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

Tipo of Hemorragia	Nivel de Factor VIII Requerido (UI/dl o % de normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de Dosificación (horas)	Duración de la Terapia (días)
			6 años de edad)	
Mayor Hemorragia con compromiso vital o de extremidades, iliopsoas y músculo profundo con daño neurovascular, retroperitoneo, intracraneal, o gastrointestinal	80-100	40-50	Repetir cada 12-24 horas (8 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que se resuelva la hemorragia (aproximadamente 7-10 días)

Tratamiento Perioperatorio

En la [Tabla 2](#) se proporciona una guía para dosificar ELOCTATE durante una cirugía (tratamiento perioperatorio). Debiera considerarse mantener una actividad del Factor en el rango objetivo o por sobre el mismo.

Tabla 2: Dosificación para Tratamiento Perioperatorio

Tipo de Cirugía	Nivel de Factor VIII Requerido (UI/dl o % de normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de Dosificación (horas)	Duración de la Terapia (días)
Menor Extracción dental sin complicaciones	50-80	25-40	Repetir cada 24 horas (12-24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Por lo menos 1 día hasta sanar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)**

Tipo de Cirugía	Nivel de Factor VIII Requerido (UI/dl o % de normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de Dosificación (horas)	Duración de la Terapia (días)
Mayor Cirugía intracraneal, intra-abdominal, o de reemplazo de articulaciones	80-120 (pre- y post-operatorio)	Preoperatoria: 40-60 Repetición: 40-50	Dosis pre-operatoria de 40 a 60 UI/kg seguida por una dosis de repetición de 40-50 UI/kg después de 8-24 horas (6 a 24 para pacientes menores de 6 años de edad) y luego cada 24 horas para mantener la actividad de FVIII dentro del rango objetivo	Hasta sanación adecuada de heridas, luego continuar la terapia por al menos 7 días para mantener una actividad del Factor VIII dentro del rango objetivo

Profilaxis de Rutina:

- El régimen inicial recomendado es de 50 UI/kg de ELOCTATE administrado cada 4 días.
- Se puede ajustar el régimen en base a la respuesta del paciente con dosificación en el rango de 25-65 UI/kg a intervalos de 3-5 días. Se pueden necesitar dosis más frecuentes o más elevadas de hasta 80 UI/kg en niños menores de 6 años de edad. [ver *Farmacología Clínica* (12.3)]

2.2 Preparación y Reconstitución

1. Use una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.
2. Deje que el vial de ELOCTATE y la jeringa pre-llenada con diluyente lleguen a temperatura ambiente antes de usarlos.
3. Remueva la tapa plástica del vial y limpie el tapón de goma del vial con una toalla desechable impregnada con alcohol. Deje secar el tapón de goma.

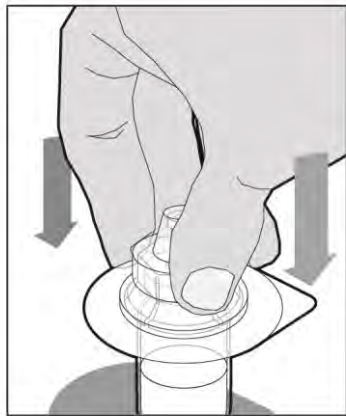
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

4. Remueva por completo la parte posterior del envase del adaptador del vial retirando la tapa. No remueva el adaptador del vial del envase ni toque el interior del envase del adaptador.



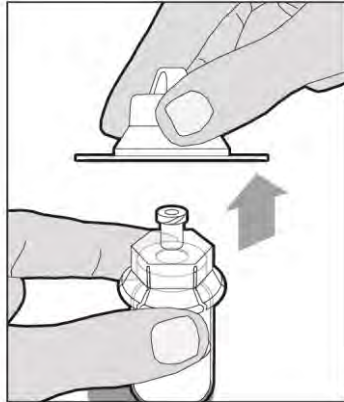
5. Ponga el vial sobre una superficie plana y sólida y use una mano para sostener el vial. Use la otra mano para poner el adaptador del vial sobre el vial. Coloque el pico del adaptador directamente sobre el centro del tapón de goma y empuje el adaptador hacia abajo hasta que el pico punce el centro del tapón del vial y esté completamente insertado.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)**

6. Levante la cubierta del envase, remuévala del adaptador del vial y deseche la cubierta.



7. Sostenga el vástago del émbolo tomándolo en el disco circular. Coloque el extremo del vástago del émbolo dentro del extremo de la jeringa. Gire en sentido horario hasta que quede firmemente unido. Sólo use la jeringa con diluyente proporcionada en el envase de ELOCTATE.



8. Con una mano, sostenga la jeringa de dilución por la parte estriada directamente debajo de la tapa, con la tapa hacia arriba. No la use si se ha removido la tapa o si no está firmemente colocada.
9. Con la otra mano, tome la tapa y dóblela en un ángulo de 90° hasta que se separe. Al separarse la tapa verá la punta de vidrio de la jeringa. No toque la punta de vidrio de la jeringa ni la parte interna de la tapa.
10. Con el vial apoyado sobre una superficie plana, inserte la punta de la jeringa en el orificio del adaptador. Gire la jeringa en sentido horario hasta que quede unida firmemente al adaptador.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)**

11. Empuje lentamente el vástago del émbolo para inyectar todo el diluyente en el vial. El vástago del émbolo puede levantarse ligeramente después de este proceso. Esto es normal.
12. Con la jeringa aún conectada al adaptador, remueva suavemente el vial hasta que el producto se disuelva completamente. No agite. La solución reconstituida debiera ser transparente a ligeramente opalescente e incolora. No utilice ELOCTATE reconstituido si contiene partículas visibles o si está turbio.
13. Asegúrese de que el vástago del émbolo se haya hundido completamente. Invierta el vial. Jale lentamente el vástago del émbolo para extraer la solución hacia la jeringa. Tenga cuidado de no jalar el vástago del émbolo totalmente fuera de la jeringa.
14. Desenrosque suavemente la jeringa del adaptador del vial y deseche el vial con el adaptador aún conectado. No toque la punta de la jeringa ni la parte interna de la tapa.
15. Utilice ELOCTATE reconstituido lo más pronto posible, antes de las 3 horas después de la reconstitución. No toque la punta de vidrio de la jeringa si no la usará inmediatamente después de la reconstitución. Protéjalo de la luz solar directa. **No lo refrigere después de la reconstitución.**

Para combinar dos o más viales de ELOCTATE, después del paso 12, siga los siguientes pasos de combinación:

1. Retire la jeringa de dilución del adaptador del vial girándola en sentido anti horario hasta que se separe completamente.
2. Deje el adaptador del vial unido al vial ya que se necesita para conectar una jeringa luer lock grande (no incluida en el kit). No retire la jeringa de dilución hasta que esté listo para conectar la jeringa luer lock grande.
3. Conecte otra jeringa luer lock grande girándola en sentido horario hasta que quede firmemente en su lugar.
4. Tire lentamente del vástago del émbolo para extraer la solución hacia la jeringa.
5. Repita este procedimiento de acumulación con cada vial necesario para obtener la dosis requerida. Durante la acumulación, no retire la jeringa luer lock grande hasta que esté listo para conectarla al siguiente vial (con el adaptador de vial adjunto). Una vez que ha reunido la dosis requerida, proceda a la administración con la jeringa luer lock grande.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

2.3 Administración

Sólo para inyección intravenosa

- Inspeccione visualmente la solución reconstituido de ELOCTATE para comprobar que no haya material particulado y cambio de color antes de la administración. No lo utilice si observa material particulado o cambio de color.
- No administre ELOCTATE reconstituido en los mismos catéteres o contenedores con otros medicamentos.

Etapas de Administración:

1. Una la jeringa al extremo del conector del catéter del equipo de infusión girando en sentido horario hasta que esté firmemente en su lugar.
2. Empuje el émbolo hasta que salga todo el aire de la jeringa y ELOCTATE alcance el extremo del catéter del equipo de infusión. No empuje la solución de ELOCTATE a través de la aguja.
3. Retire la cubierta protectora de la aguja del catéter del equipo de infusión.
4. Realice la infusión intravenosa en bolo. La velocidad de administración se debe determinar según el nivel de comodidad del paciente y no debe ser más rápida que 10 ml por minuto. Después de inyectar ELOCTATE, retire y deseche adecuadamente el equipo de infusión.

3 PRESENTACIÓN Y POTENCIAS

ELOCTATE está disponible como un polvo liofilizado en viales de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 o 3000 unidades internacionales (UI) por vial. La potencia real del Factor VIII está indicada en cada vial de ELOCTATE.

4 CONTRAINDICACIONES

ELOCTATE está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones alérgicas a ELOCTATE, incluyendo anafilaxia.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones Alérgicas

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, con ELOCTATE. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden llevar a la anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se presentan reacciones alérgicas y comience el tratamiento apropiado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

5.2 Anticuerpos Neutralizantes

Se ha reportado la formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII después de la administración de ELOCTATE. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si los niveles de FVIII no aumentan según lo esperado o si la hemorragia no es controlada después de la administración de ELOCTATE, sospeche la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante). [*consulte la sección Monitoreo de Pruebas de Laboratorio (5.3)*]

5.3 Monitoreo de Pruebas de Laboratorio

- Monitoree la actividad del Factor VIII en el plasma realizando una prueba validada (por ejemplo, ensayo de coagulación en una etapa), para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de Factor VIII. [*consulte la sección Dosificación y Administración (2)*]
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores si no se logran los niveles esperados de Factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis esperada de ELOCTATE. Use Unidades Bethesda (UB) para informar niveles de inhibidores.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1\%$ de sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron artralgia y malestar general.

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco, y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

En el estudio clínico multicéntrico, prospectivo y abierto de ELOCTATE, 164 pacientes tratados previamente adolescentes y adultos (PTP, expuestos a un producto que contiene Factor VIII durante ≥ 150 días de exposición) con Hemofilia A severa ($< 1\%$ de actividad de FVIII endógeno o una mutación genética consistente con Hemofilia A severa) recibieron por lo menos una dosis de ELOCTATE como parte de profilaxis de rutina, tratamiento a demanda de episodios hemorrágicos o tratamiento perioperatorio. Un total de 146 (89%) sujetos fueron tratados durante al menos 26 semanas y 23 (14%) sujetos fueron tratados durante al menos 39 semanas.

Se reportaron reacciones Adversas (RA) (resumidas en la Tabla 3) en nueve (5,5%) sujetos tratados con profilaxis de rutina o terapia episódica (a demanda).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)**

Dos sujetos se retiraron del estudio debido a reacciones adversas de sarpullido y artralgia. En el estudio no se detectaron inhibidores ni se informó ningún evento de anafilaxia.

Tabla 3: Reacciones Adversas Informadas para ELOCTATE (N=164)

Grupo de Órganos del Sistema MedDRA	Terminología MedDRA Preferida	Cantidad de Sujetos n (%)
Trastornos generales y condiciones de la zona de administración	Malestar general	2 (1,2)
	Dolor en el pecho	1 (0,6)
	Sensación de frío	1 (0,6)
	Sensación de calor	1 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	1 (0,6)
	Disgeusia	1 (0,6)
	Dolor de Cabeza	1 (0,6)
Trastornos musculoesqueléticos	Artralgia	2 (1,2)
	Hinchazón de articulaciones	1 (0,6)
	Mialgia	1 (0,6)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, inferior	1 (0,6)
	Dolor abdominal, superior	1 (0,6)
Trastornos vasculares	Angiopatía*	1 (0,6)
	Hipertensión	1 (0,6)
Trastornos cardíacos	Bradycardia	1 (0,6)
Lesión, envenenamiento, y complicaciones en el procedimiento	Hipotensión por el procedimiento	1 (0,6)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	1 (0,6)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)**

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sarpullido	1 (0,6)
--	------------	---------

*Terminología de investigación: dolor vascular después de la inyección del fármaco en estudio

6.2 Inmunogenicidad

Se monitoreó a los sujetos del estudio clínico con respecto a anticuerpos neutralizadores del Factor VIII. Ninguno de los sujetos desarrolló anticuerpos neutralizadores del Factor VIII confirmados. Un sujeto de 25 años de edad tuvo un anticuerpo neutralizador transitorio, positivo, de 0,73 UB en la semana 14, que no se confirmó al repetir la prueba 18 días después y con posterioridad a ello.

La detección de anticuerpos que son reactivos al Factor VIII depende en gran medida de diversos factores, incluyendo: la sensibilidad y especificidad del ensayo, manipulación de muestras, tiempo de la recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**8.1 Embarazo**

Embarazo Categoría C

No se han realizado estudios reproductivos en animales con ELOCTATE. De desconoce si ELOCTATE puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Se debería recetar ELOCTATE a mujeres embarazadas sólo si fuese claramente necesario.

8.3 Madres que Amamantan

Se desconoce si ELOCTATE se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución si se administra ELOCTATE a una mujer que amamanta.

8.4 Uso Pediátrico

Estudios farmacocinéticos en niños han demostrado una vida media más breve y menor recuperación del Factor VIII en comparación con adultos. Debido a que se ha mostrado que la depuración (por kg de peso corporal) es significativamente superior en la población pediátrica más joven (2 a 5 años de edad), se podría necesitar una dosificación más elevada y/o más frecuente en base al peso corporal. [*consultar sección Farmacología Clínica (12.3)*]

Se han efectuado estudios de seguridad y eficacia en 56 pacientes pediátricos previamente tratados <18 años de edad, que recibieron por lo menos una dosis de ELOCTATE como parte de profilaxis de rutina, tratamiento a demanda de episodios hemorrágicos o tratamiento perioperatorio. Se incluyeron sujetos adolescentes en el estudio de seguridad y eficacia en adultos y adolescentes, y se incluyeron sujetos <12 en un estudio pediátrico en desarrollo. Doce sujetos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

(21%) tenían <6 años de edad, 31 (55%) sujetos tenían 6 a <12 años de edad, y 13 sujetos (23%) eran adolescentes (12 a <18 años de edad). Datos farmacocinéticos primarios extraídos a partir de un estudio pediátrico de los 38 sujetos de <12 años de edad evidenciaron que no se requirió ajustar la dosis en los pacientes con ≥ 6 años de edad. Niños de 2 a 5 años de edad tuvieron una vida media más breve y mayor depuración (ajustada por peso corporal); por lo tanto, se podría necesitar una dosis más elevada o una dosificación más frecuente en este grupo etario. [*consultar sección Farmacología Clínica (12.3)*]

8.5 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de ELOCTATE no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años y mayores para determinar si respondían o no de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

ELOCTATE, Factor Antihemofílico (Recombinante), Proteína de Fusión Fc, es un polvo estéril, no pirogénico, liofilizado para reconstitución, para inyección intravenosa. El producto se proporciona en viales de uso único que contienen potencias nominales de 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 o 3000 unidades internacionales (IU). Cada vial de ELOCTATE se etiqueta con el contenido real en UI. El polvo para inyección se reconstituye con 3 ml de agua estéril para inyección (AEPI) suministrados en una jeringa pre-llenada estéril. El producto reconstituido contiene los siguientes excipientes: sacarosa, cloruro de sodio, L-histidina, cloruro de calcio y polisorbato 20. ELOCTATE no contiene conservantes.

El Factor VIII recombinante, con supresión del dominio B, proteína de fusión Fc (BDD-rFVIII₁Fc) es el ingrediente activo en ELOCTATE. El BDD-rFVIII₁Fc es una proteína recombinante que consiste en un análogo con supresión del dominio B del Factor VIII de Coagulación humano unido covalentemente a la secuencia del dominio de Fc de la inmunoglobulina humana G₁ (IgG₁). La porción del Factor VIII de la molécula tiene una cadena pesada de 90 kDa y una cadena ligera de 80 kDa (similar al Factor VIII endógeno), que están unidas por 14 (de 908) aminoácidos del dominio B central. La porción FVIII de la molécula tiene modificaciones post-traduccionales comparables al Factor VIII endógeno. El dominio Fc de la molécula contiene las regiones bisagra CH2 y CH3 de IgG₁. El BDD-rFVIII₁Fc contiene 1890 aminoácidos con un peso molecular aparente de 220 kDa. La mayoría de la proteína expresada se procesa proteolíticamente en una molécula de dos cadenas; sin embargo, ELOCTATE también puede contener hasta 39% de una forma no procesada de cadena simple. Ambas moléculas han demostrado tener actividad del Factor VIII comparable.

El BDD-rFVIII₁Fc es producido mediante una tecnología ADN recombinante a partir de una línea celular de riñón embrionario humano (REH), que ha sido ampliamente caracterizado. La línea celular REH expresa BDD-rFVIII₁Fc en un medio de cultivo celular definido que no contiene proteínas derivadas de fuentes animales o humanas. El BDD-rFVIII₁Fc se purifica usando una serie de etapas de cromatografía, incluyendo captura de afinidad con un fragmento de anticuerpo recombinante de cadena unitaria producido en un sistema de expresión de levadura. No se usan

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)**

proteínas derivadas de humanos o animales en los procesos de purificación o formulación. El proceso de producción también incorpora dos etapas de depuración viral dedicadas: una etapa de tratamiento con detergente para inactivación y una etapa de filtración a 15 nm para remover virus.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**12.1 Mecanismo de Acción**

ELOCTATE es una proteína de fusión recombinante que reemplaza temporalmente el Factor VIII de la Coagulación faltante necesario para una hemostasia eficaz. ELOCTATE contiene la región Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1), que se une al receptor Fc neonatal (FcRn). FcRn es parte de una vía natural que demora la degradación lisosómica de las inmunoglobulinas al devolverlas a la circulación y prolongar su vida media plasmática.

12.2 Farmacodinámica

La Hemofilia A es un trastorno hemorrágico caracterizado por una deficiencia del Factor VIII funcional de la coagulación, que provoca un tiempo de coagulación prolongado en el plasma del paciente, medido por el ensayo de tiempo tromboplastina parcial activada (TTPa). El tratamiento con ELOCTATE® normaliza el TTPa durante el período de dosificación eficaz.

12.3 Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética (FC) de ELOCTATE® (rFVIII Fc) en 28 sujetos que recibieron una infusión intravenosa en 10 minutos de una dosis única de 50 UI/kg. Los parámetros farmacocinéticos (Tabla 4) se basaron en la actividad del FVIII en el plasma medida a través del ensayo de coagulación en una etapa. El perfil FC obtenido en la semana 14, después de una dosificación reiterada, fue comparable con el perfil FC obtenido después de la primera dosis. Los datos FC demuestran que ELOCTATE® tiene una vida media circulante prolongada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)****Tabla 4: Parámetros Farmacocinéticos (Media Aritmética, 95% IC)**

Parámetros FC	rFVIII Fc (95% IC) N=28
C_{max} (IU/dL)	109 (102; 116)
ABC/Dosis (UI x h/dl por UI/kg)	54,1 (47,0; 61,1)
Vida media terminal (h)	19,7 (17,4; 22,0)
DEP (ml/h/kg)	2,06 (1,78; 2,34)
TMP (h)	26,1 (23,2; 28,9)
V_{ee} (ml/kg)	49,5 (46,9; 52,2)
Recuperación Incremental (UI/dl por UI/kg)	2,26 (2,13; 2,40)
Tiempo hasta 1% (días)	5,10 (4,54; 5,66)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; C_{max} = actividad observada máxima; ABC = área bajo la curva; TMP = tiempo medio de permanencia; DEP = depuración; V_{ee} = volumen de distribución ajustado a peso corporal en estado estacionario; Tiempo hasta 1% = tiempo después de la dosis cuando la actividad FVIII ha declinado a 1 UI/dl sobre la línea basal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

Farmacocinética Pediátrica y Adolescente

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos (FC) de ELOCTATE para adolescentes (de 12 a 17 años de edad) en el estudio en fase 3 y para niños (de 2 a 5 años de edad y de 6 a 11 años de edad) en un estudio abierto multicéntrico de pacientes pediátricos tratados previamente. [ver *Uso Pediátrico* (8.4)]

La Tabla 5 presenta los parámetros FC calculados a partir de los datos pediátricos de 48 sujetos, menores de 18 años de edad, después de recibir una sola dosis de 50 UI/kg. En comparación con adultos y adolescentes, la depuración ajustada por peso corporal fue superior en niños de 2 a 5 años de edad. Estos resultados indican una necesidad para ajustes de dosis en niños de 2 a 5 años de edad. [ver *Uso Pediátrico* (8.4)]

La evaluación FC de sujetos pediátricos, de 6 a 17 años de edad, mostró que sus perfiles FC y medias aritméticas de parámetros FC son similares a aquéllos de adultos. Por lo tanto, para sujetos de 6 años de edad o mayores, no se requiere un ajuste de dosis en base a edades.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

Tabla 5: Comparación de Parámetros FC de ELOCTATE por Edad

Comparación de parámetros FC de ELOCTATE por edad

Parámetros FC ¹	Estudio pediátrico		Estudio Fase 3
	2 a 5 Años	6 a 11 Años	12 a 17 Años
	N = 10	N = 27	N = 11
RI (UI/dl por UI/kg)	1,89 (1,75, 2,03)	2,44 (2,02, 2,85)	1,85 (1,58, 2,12)
ABC/Dosis (UI*h/dl por UI/kg)	28,3 (22,1, 34,5)	43,7 (35,1, 52,3)	38,7 (34,3, 43,1)
t _½ (h)	12,0 (9,55, 14,4)	14,6 (11,5, 17,7)	16,4 (14,1, 18,6)
TMP (h)	16,4 (13,0, 19,7)	21,1 (16,8, 25,5)	23,1 (19,9, 26,4)
DEP (ml/h/kg)	3,88 (2,91, 4,49)	2,70 (2,30, 3,09)	2,66 (2,34, 2,98)
V _{ee} (ml/kg)	58,7 (54,7, 62,6)	49,9 (44,5, 55,3)	60,3 (53,3, 67,3)

¹Parámetros FC presentados en Media Aritmética (95% IC)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RI= recuperación incremental; ABC = área bajo la curva de tiempo de actividad FVIII; t_{1/2} = vida media de eliminación; TMP = tiempo medio de permanencia; DEP = depuración ajustada a peso corporal; V_{ee} = volumen de distribución ajustado al peso corporal en estado estacionario

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Esterilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para investigar los efectos carcinogénicos de ELOCTATE. No se han efectuado pruebas *in vitro* e *in vivo* de ELOCTATE para determinar la mutagenicidad o los efectos en la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de ELOCTATE en un estudio clínico multicéntrico, prospectivo y abierto que comparó la eficacia de cada uno de los dos regímenes de tratamiento profiláctico (intervalo individualizado e intervalo semanal fijo) con el tratamiento episódico (a demanda); que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)

determinó eficacia hemostática en el tratamiento de los episodios de hemorragia; y que determinó la eficacia hemostática durante el tratamiento perioperatorio de sujetos que se sometieron a procedimientos de cirugía mayor. El estudio comprendió un total de 165 pacientes masculinos tratados previamente (PTP) con Hemofilia A severa (<1% de actividad del Factor VIII endógeno o una mutación genética compatible con Hemofilia A severa). Los sujetos tenían entre 12 y 65 años de edad, incluyendo 13 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad. De los 165 sujetos inscritos, 164 recibieron por lo menos una dosis de ELOCTATE y 163 (98%) pudieron ser evaluados para determinar eficacia. Un total de 153 sujetos (93%) completó el estudio.

Control y prevención de episodios hemorrágicos

Se trató con ELOCTATE un total de 757 episodios hemorrágicos en 106 sujetos. La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron espontáneos y se localizaron en las articulaciones. La dosis promedio por inyección usada para tratar un episodio hemorrágico fue de 27,35 (RIC 22,73; 32,71) UI/kg. La evaluación de respuesta a cada inyección fue registrada por los sujetos a 8-12 horas después del tratamiento. En la Tabla 6 se resume la eficacia en el control de episodios hemorrágicos.

Tabla 6: Resumen de la Eficacia de ELOCTATE en el Control de Hemorragias

Resumen de la Eficacia de ELOCTATE en el Control de Hemorragias

Nuevos episodios hemorrágicos	(n = 757)
# de inyecciones para tratar episodios hemorrágicos	
1 inyección	661 (87,3%)
2 inyecciones	79 (10,4%)
3 inyecciones	13 (1,7%)
≥4 inyecciones	4 (0,5%)
Respuesta a la primera inyección*	(n = 745)
Excelente o buena	78,1%
Moderada	21,2%
Sin respuesta	0,7%

*Excelente: abrupto alivio del dolor y/o mejora en la hemorragia; Buena: claro alivio del dolor y/o mejora en los signos de la hemorragia pero que posiblemente requirió más de una inyección; Moderada: probable efecto beneficioso y que requirió más de una inyección; Sin respuesta: sin mejora o agravamiento de la condición. La respuesta se evaluó a las 8-12 horas aproximadamente después del tratamiento.

Tratamiento Perioperatorio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)**

Se realizaron nueve procedimientos de cirugía mayor (dos procedimientos laparoscópicos, reparaciones de hernia inguinal, cinco cirugías de rodillas, una apendicectomía y una artroscopia) en nueve sujetos. La dosis media pre-operatoria fue de 51 UI/kg (rango 50 – 77). La dosis total en el día de la cirugía osciló entre 66 y 115 UI/kg. La respuesta hemostática para casi todas las cirugías, salvo una, se evaluó como excelente (pérdida/transfusiones de sangre menores o similares a las de un paciente no hemofílico; no se necesitó una dosis extra de ELOCTATE) y la cirugía restante se evaluó como buena (pérdida de sangre no superior a 250 ml más de lo esperado, no se necesitó una dosis extra de ELOCTATE). Se realizaron 14 procedimientos quirúrgicos menores adicionales en 12 sujetos. Hubo respuesta hemostática disponible para 12 cirugías menores; se evaluó como excelente para 11 y buena para 1.

Profilaxis de rutina

Se evaluó la eficacia de la profilaxis de rutina (régimenes individualizados y semanales fijos) en comparación con el tratamiento a demanda. Un total de 117 sujetos recibieron un régimen individualizado, dos veces por semana, que comenzó con 25 UI/kg en el primer día, seguidos por 50 UI/kg en el cuarto día. La dosis y el intervalo se ajustaron dentro del rango de 25 – 65 UI/kg cada 3-5 días para mantener concentraciones mínimas entre 1% y 3% sobre la línea basal, o más arriba, según lo indicado clínicamente para prevenir hemorragias. El intervalo medio de dosificación fue de 3,5 días. Entre los 112 sujetos tratados durante por lo menos 6 meses, 111 (99%) lograron un intervalo de dosificación de tres días o más, 39 (35%) lograron un intervalo de dosificación de 4 días o más, y 33 (29%) lograron un intervalo de dosificación de 5 días o más durante los últimos 3 meses del estudio. Veintitrés sujetos recibieron 65 UI/kg de ELOCTATE una vez por semana durante un período promedio de 28 semanas. Veintitrés sujetos adicionales recibieron dosis episódicas (a demanda) de ELOCTATE para el tratamiento de episodios hemorrágicos y fueron estudiados por un período promedio de 29 semanas. Mediante un modelo binomial negativo para analizar la tasa de hemorragia anualizada (THA), se observó una reducción estadísticamente significativa en THA del 92% ($p < 0.001$) para sujetos en el grupo de profilaxis semanal en comparación con el grupo episódico (a demanda). Cincuenta y tres (53) de 117 (45%) sujetos no experimentaron episodios hemorrágicos durante la profilaxis individualizada y 4 de 23 (17%) sujetos no experimentaron episodios hemorrágicos durante la profilaxis semanal.

En la Tabla 7 se resumen las THA en sujetos evaluables para eficacia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)****Tabla 7: Tasa de hemorragia anualizada (THA)¹ media por grupo de tratamiento con
ELOCTATE**

Etiología del episodio hemorrágico	Profilaxis individualizada (N=117)	Profilaxis semanal (N=23)	Episódico (A demanda) (N=23)
THA General	1,60 (0,0; 4,69)	3,59 (1,86; 8,36)	33,57 (21,14; 48,69)
THA Espontánea	0,00 (0,0; 2,03)	1,93 (0,0; 4,78)	20,24 (12,21; 36,81)
THA Conjunta	0,00 (0,00; 3,11)	1,93 (0,00; 7,62)	22,76 (15,07; 39,02)

¹ Media (rango intercuartilítico, 25^{to} y 75^{to} percentiles)

15 REFERENCIAS

1. Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, et al. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. Haemophilia. 2014;20 : 294 – 300.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN*Presentación*

ELOCTATE se presenta en kits que comprenden viales de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 o 3000 unidades internacionales (UI) de potencia de Factor VIII, una jeringa pre-llenada con 3 ml de agua estéril para inyección, y un adaptador de vial estéril (dispositivo de reconstitución). La cantidad real de ELOCTATE en UI está indicada en la etiqueta y caja de cada vial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)**

Concentración	Número de código nacional del medicamento del kit
250 UI	64406-801-01
500 UI	64406-802-01
750 UI	64406-803-01
1000 UI	64406-804-01
1500 UI	64406-805-01
2000 UI	64406-806-01
3000 UI	64406-807-01

*Almacenamiento y Manipulación*Antes de la reconstitución:

- Almacenar ELOCTATE en el envase original para proteger los viales de ELOCTATE de la luz.
- Almacenar ELOCTATE en polvo a 2°C a 8°C (36°F a 46°F). No congele para evitar dañar la jeringa pre-llenada con diluyente.
- Se puede almacenar ELOCTATE a temperatura ambiente, sin exceder los 30°C (86°F), para un solo período de hasta 6 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta.
- Si se almacena a temperatura ambiente, registre la fecha en la cual se sacó ELOCTATE de la refrigeración en la caja, en el área provista. No coloque el producto nuevamente en el refrigerador después de que haya alcanzado la temperatura ambiente.
- No use el producto después de la fecha de vencimiento impresa en el vial o 6 meses después de la fecha escrita en la caja, la que sea primero.

Después de la Reconstitución:

- El producto reconstituido se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 30°C (86°F), durante no más de 3 horas. Protéjalo de la luz del sol directa. Después de la reconstitución, si el producto no se usa dentro 3 horas, debe ser desechado.
- No use ELOCTATE si la solución reconstituída es turbia o tiene material particulado.
- Deseche el ELOCTATE no usado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**ELOCTATE RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
3000 U.I. CON SOLVENTE (EFMOROCTOCOG ALFA)**

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende a los pacientes:

- Leer la información de prescripción para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente e instrucciones de uso).
- Comunicarse con su proveedor de servicios médicos o ir al servicio de emergencias si ocurre una reacción alérgica. Signos tempranos de reacciones alérgicas pueden incluir sarpullido, urticaria, picazón, rostro hinchado, opresión en el pecho y sibilancia.
- Informar cualquier reacción adversa o problema después de la administración de ELOCTATE a su proveedor de servicios médicos.
- Contactar a su proveedor de servicios médicos o establecimiento donde recibe el tratamiento, para recibir otro tratamiento y/o realizar una evaluación en caso de que experimenten una ausencia de respuesta clínica a la terapia del Factor VIII, ya que esto puede indicar el desarrollo de un inhibidor.