

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ELOCTATE® de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para ELOCTATE. ELOCTATE® [factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc], polvo liofilizado para solución para inyección intravenosa

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2014

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)

12/2020

INDICACIONES Y USO

ELOCTATE, factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc, es un factor antihemofílico derivado del ADN recombinante indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para lo siguiente:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de hemorragia.
- Tratamiento perioperatorio de la hemorragia.
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de hemorragia.

Limitación de uso

ELOCTATE no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso solo después de la reconstitución.

- Cada vial de ELOCTATE está etiquetado con la cantidad de factor VIII recombinante en unidades internacionales (UI o unidad). Una unidad por kilogramo de peso corporal elevará el nivel de factor VIII en un 2 % (UI/dl). (2.1)
- Para el tratamiento a demanda y el control de episodios de hemorragia y el tratamiento perioperatorio, calcule la dosis utilizando las siguientes fórmulas:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dl o % de lo normal) = [dosis total (UI)/peso corporal (kg)]

x 2 (UI/dl por UI/kg)

O

Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dl)

- Para la profilaxis rutinaria: 50 UI/kg cada 4 días. Ajuste la dosis según la respuesta del paciente con una dosis en el rango de 25 a 65 UI/kg en intervalos de 3 a 5 días.
- Para profilaxis de rutina en niños menores de 6 años de edad: 50 UI/kg dos veces a la semana. Ajuste la dosis según la respuesta del paciente con una dosis en el rango de 25 a 65 UI/kg en intervalos de 3 a 5 días. Se pueden necesitar dosis más frecuentes o más altas de hasta 80 UI/kg. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: nominalmente 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 o 6000 UI, polvo liofilizado en viales de dosis única para reconstitución. (3)

CONTRAINDICACIONES

No use en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida anafilaxia, a ELOCTATE o excipientes de ELOCTATE (sacarosa, cloruro de sodio, L-histidina, cloruro de calcio y polisorbato 20). (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. En caso de aparición de síntomas, suspenda inmediatamente ELOCTATE e inicie el tratamiento adecuado. (5.1)
- Se han informado anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática esperados del factor VIII, o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, realice un ensayo que mida la concentración del inhibidor del factor VIII. (5.2, 5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Pacientes tratados previamente (PTP): las reacciones adversas más frecuentes (>0.5 % de los sujetos) en los ensayos clínicos fueron artralgia, malestar general, mialgia, cefalea y erupción cutánea. (6)

Pacientes no tratados previamente (PUP): las reacciones adversas más frecuentes (incidencia \geq 1 %) del ensayo clínico fueron inhibición del factor VIII, trombosis relacionada con el dispositivo y erupción papular. (6)

Para informar REACCIONES ADVERSAS PRESUNTAS, comuníquese con Bioerativ Therapeutics Inc. al 1-855-693-5628 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o a través de www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Pediátrico: la depuración (basada en kg de peso corporal) es mayor (75 %) en pacientes pediátricos de 1 a 5 años de edad. Es posible que se necesiten dosis más altas o más frecuentes. (8.4)

Consulte el apartado 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 12/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis
- 2.2 Preparación y reconstitución
- 2.3 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Anticuerpos neutralizantes
- 5.3 Factores de riesgo cardiovascular
- 5.4 Complicación relacionada con el catéter
- 5.5 Monitoreo de pruebas de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

ELOCTATE, factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc, es un factor antihemofílico derivado del ADN recombinante indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para lo siguiente:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de hemorragia.
- Manejo perioperatorio de hemorragia.
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de hemorragia.

Limitación de uso

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

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso intravenoso después de reconstitución.

2.1 Dosis

- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, la ubicación y extensión de la hemorragia y el estado clínico del paciente. En casos de cirugía mayor o episodios de hemorragia potencialmente mortales, es necesario un monitoreo cuidadoso de la terapia de reemplazo.
- Cada etiqueta del vial de ELOCTATE establece la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Una UI corresponde a la actividad del factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.

- La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de sustrato cromogénico. Un estudio de campo¹ ha indicado que los niveles plasmáticos del factor VIII pueden monitorearse mediante un ensayo de sustrato cromogénico o un ensayo de coagulación de una etapa utilizado habitualmente en los laboratorios clínicos de EE. UU.

- El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal eleva el nivel de factor VIII en plasma en 2 UI/dl.

El aumento máximo *in vivo* previsto en el nivel de factor VIII expresado como UI/dl (o % de lo normal) se estima mediante la siguiente fórmula:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dl o % de lo normal) = [dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dl por UI/kg)

La dosis para alcanzar un aumento máximo deseado *in vivo* del nivel de factor VIII puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dl)

- Los pacientes pueden variar en su farmacocinética (p. ej., semivida, recuperación *in vivo*) y en las respuestas clínicas. Base la dosis y la frecuencia de ELOCTATE en la respuesta clínica individual.
- El ajuste de la dosis puede ser necesario en pacientes pediátricos menores de seis años de edad [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.4)]. En el caso de pacientes de seis años de edad o mayores, no suele ser necesario realizar un ajuste de la dosis.

Tratamiento a demanda y control de episodios de hemorragia

En la Tabla 1, se proporciona una guía para la administración de la dosis de ELOCTATE para el tratamiento a demanda y el control de episodios de hemorragia. Se debe considerar mantener una actividad del factor VIII igual o superior al rango objetivo.

Tabla 1: Posología para controlar episodios de hemorragia

Tipo de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % de lo normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de administración de la dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor y moderado Articulación, músculo superficial/ sin compromiso neurovascular (excepto psoas ilíaco), laceración profunda y renal, tejido blando superficial, membranas mucosas	40 a 60	20 a 30	Repetir cada 24 a 48 horas (12 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que se resuelva el episodio de hemorragia
Mayor Hemorragia que amenaza la vida o una extremidad, psoas ilíaco y músculo profundo con lesión neurovascular, retroperitoneo, intracraneal o gastrointestinal	80 a 100	40 a 50	Repetir cada 12 a 24 horas (8 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que se resuelva la hemorragia (aproximadamente de 7 a 10 días)

Manejo perioperatorio

En la Tabla 2, se proporciona una guía para la administración de la dosis de ELOCTATE durante la cirugía (manejo perioperatorio).

Se debe considerar mantener una actividad del factor VIII igual o superior al rango objetivo.

Tabla 2: Administración de la dosis para el manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % de lo normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de administración de la dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Extracción dental no complicada	50 a 80	25 a 40	Repetir cada 24 horas (12 a 24 horas para pacientes menores de 6 años)	Al menos 1 día hasta que se alcance la cicatrización
Mayor Cirugía intracraneal, intraabdominal o de sustitución articular	80 a 120 (pre y postoperatorio)	Preoperatorio: 40 a 60 Repetir: 40 a 50	Dosis preoperatoria de 40 a 60 UI/kg seguida de una dosis repetida de 40 a 50 UI/kg después de 8 a 24 horas (6 a 24 para pacientes menores de 6 años de edad) y, luego, cada 24 horas para mantener la actividad del FVIII dentro del rango objetivo	Hasta que la herida cicatrice adecuadamente, continúe el tratamiento durante al menos 7 días para mantener la actividad del factor VIII dentro del rango objetivo

Profilaxis de rutina

- El régimen de partida recomendado es de 50 UI/kg de ELOCTATE administrado cada 4 días. Ajuste el régimen según la respuesta del paciente con una administración de la dosis en el rango de 25 a 65 UI/kg en intervalos de 3 a 5 días.
- Para niños <6 años de edad, el régimen de partida recomendado es de 50 UI/kg de ELOCTATE administrado dos veces por semana. Ajuste el régimen según la respuesta del paciente con una administración de la dosis en el rango de 25 a 65 UI/kg en intervalos de 3 a 5 días. Se pueden requerir dosis más frecuentes o más altas de hasta 80 UI/kg [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.4), Farmacología clínica (12.3)*].

2.2 Preparación y reconstitución

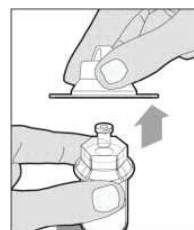
- Utilice una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.
- Permita que el vial de ELOCTATE, que contiene el polvo liofilizado de color blanco a blanquecino, y la jeringa de diluyente precargada alcancen temperatura ambiente antes de su uso.
- Retire la tapa de plástico del vial y limpie el tapón de goma del vial con un paño impregnado en alcohol. Deje secar el tapón de goma.
- Retire completamente la parte posterior del empaque del adaptador del vial despegando la tapa. No quite el adaptador del vial del paquete ni toque el interior del empaque del adaptador.



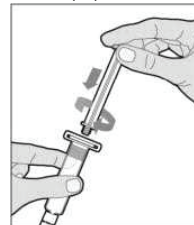
- Coloque el vial sobre una superficie plana y sólida y use una mano para mantener el vial estable. Utilice la otra mano para colocar el adaptador del vial sobre el vial. Coloque la púa del adaptador directamente sobre el centro del tapón de goma y empuje el adaptador hacia abajo hasta que la púa perfora el centro del tapón del vial y esté completamente insertada.



- Retire la cubierta del envase del adaptador del vial y deséchela.



- Sostenga el vástago del émbolo a la altura del disco. Coloque la punta del vástago del émbolo en el extremo de la jeringa. Gire en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté bien sujeta. Solo utilice la jeringa de diluyente proporcionada en el paquete de ELOCTATE.



- Con una mano, sostenga la jeringa de diluyente por la parte estriada directamente debajo de la tapa, con la tapa apuntando hacia arriba. No use la jeringa si se ha quitado la tapa o si no está debidamente colocada.
- Con la otra mano, sujete la tapa y dóblela en un ángulo de 90° hasta que se desprenda. Una vez que la tapa se separe, verá la punta de vidrio de la jeringa. No toque la punta de vidrio de la jeringa o el interior de la tapa.
- Con el vial sobre una superficie plana, inserte la punta de la jeringa en la abertura del adaptador. Gire la jeringa en el sentido de las agujas del reloj hasta que se haya acoplado correctamente al adaptador.
- Presione lentamente el vástago del émbolo para inyectar todo el diluyente en el vial. El cilindro del émbolo puede elevarse levemente después de este proceso. Esto es normal.
- Con la jeringa conectada al adaptador, mueva suavemente el vial hasta que el producto esté totalmente disuelto. No lo agite. La solución reconstituida debe ser de transparente a ligeramente opalescente e incolora. No use ELOCTATE reconstituido si contiene partículas visibles o está turbio.
- Asegúrese de que el vástago del émbolo haya descendido por completo. Invierta el vial. Tire lentamente del vástago del émbolo para introducir la solución en la jeringa. Tenga cuidado de no extraer el vástago del émbolo por completo de la jeringa.
- Desenrosque suavemente la jeringa del adaptador del vial y deseche el vial con el adaptador aún colocado. No toque la punta de la jeringa ni el interior de la tapa.
- Use el ELOCTATE reconstituido lo antes posible, pero a más tardar 3 horas después de la reconstitución. No toque la punta de vidrio de la jeringa si no se utiliza inmediatamente después de la reconstitución. Proteja de la luz solar directa. No refrigere después de la reconstitución.

Para combinar dos o más viales de ELOCTATE, después del paso 12 anterior, siga estos pasos de agrupamiento:

- Extraiga la jeringa de diluyente del adaptador del vial girándola en sentido antihorario hasta que se separe por completo.
- Deje el adaptador del vial sujetado al vial, ya que es necesario para colocar una jeringa grande Luer Lock (no incluida en el kit). No separe la jeringa de diluyente hasta que esté listo para colocar la jeringa grande Luer Lock.
- Coloque una jeringa grande Luer Lock independiente girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede bien colocada.
- Tire lentamente del vástago del émbolo para introducir la solución en la jeringa.
- Repita este procedimiento de agrupamiento con cada vial necesario para obtener la dosis requerida. Al agrupar, no separe la jeringa grande Luer Lock hasta que esté listo para colocarla en el siguiente vial (con el adaptador del vial sujetado). Una vez que haya agrupado la dosis requerida, proceda a la administración con la jeringa grande Luer Lock.

2.3 Administración

Solo para inyección intravenosa

- Inspeccione visualmente la solución de ELOCTATE reconstituida para detectar partículas y decoloración antes de la administración. No la utilice si se observa material particulado o decoloración.
- No administre ELOCTATE reconstituido en el mismo tubo o envase con otros medicamentos.

Pasos para la administración:

- Coloque la jeringa en el extremo del conector del tubo del equipo de infusión girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté firmemente en su lugar.
- Presione el émbolo hasta eliminar todo el aire de la jeringa y hasta que ELOCTATE llegue al final del tubo del equipo de infusión. No introduzca la solución ELOCTATE a través de la aguja.
- Quite la cubierta protectora de la aguja del tubo del equipo de infusión.

4. Realice una infusión de bolo intravenoso. La velocidad de administración debe estar determinada por el nivel de comodidad del paciente y no más rápido de 10 ml por minuto. Después de la infusión de ELOCTATE, retire y deseche adecuadamente el equipo de infusión.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

ELOCTATE está disponible como polvo liofilizado de color blanco a blanquecino en viales de dosis única que contienen nominalmente 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 o 6000 unidades internacionales (UI) por vial. La potencia real del factor VIII está etiquetada en cada vial de ELOCTATE.

4 CONTRAINDICACIONES

ELOCTATE está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales a ELOCTATE o a sus excipientes (sacarosa, cloruro de sodio, L-histidina, cloruro de calcio y polisorbato 20).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad con ELOCTATE. Se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con productos de reemplazo del factor VIII. Los signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad que pueden progresar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, urticaria y prurito. Interrumpa inmediatamente la administración e inicie el tratamiento adecuado si se producen reacciones de hipersensibilidad.

5.2 Anticuerpos neutralizantes

Se ha informado la formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII después de la administración de ELOCTATE. Monitoree a todos los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas. Si el nivel plasmático del factor VIII no aumenta según lo esperado o si la hemorragia no se controla después de la administración de ELOCTATE, sospeche la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante) [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

5.3 Factores de riesgo cardiovascular

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular o enfermedades pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante tratamiento con factor VIII.

5.4 Complicación relacionada con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, incluidas infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter [consulte Reacciones adversas (6)].

5.5 Monitoreo de pruebas de laboratorio

Monitoree la actividad del factor VIII en plasma mediante la realización de una prueba validada (p. ej., ensayo de coagulación de una etapa) para confirmar que se han alcanzado y mantenido los niveles adecuados del factor VIII [consulte Dosis y administración (2)].

Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Realice un análisis de inhibidor de Bethesda si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados del factor VIII, o si la hemorragia no está controlada con la dosis esperada de ELOCTATE. Utilice unidades Bethesda (BU) para informar los niveles de inhibidores.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia >0.5 % de los sujetos) informadas en los ensayos clínicos de pacientes tratados previamente (PTP) fueron artralgia, malestar general, migraña, cefalea y erupción cutánea. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥1.0 % de los sujetos) informadas en los ensayos clínicos de pacientes no tratados previamente (PUP) fueron inhibición del factor VIII, trombosis relacionada con el dispositivo y erupción papular.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

Pacientes tratados previamente (PTP)

ELOCTATE ha sido evaluado en 276 sujetos en cinco estudios completados en pacientes previamente tratados (PTP) con hemofilia A grave (de actividad endógena del FVIII <1 % o una mutación genética compatible con hemofilia A grave) que recibieron al menos una dosis de ELOCTATE como parte de la profilaxis de rutina, el tratamiento a demanda de episodios de hemorragia o el tratamiento perioperatorio. Sesenta y nueve (25.0 %) eran sujetos pediátricos <12 años, 25 (9.1 %) eran adolescentes (12 a <18 años de edad) y 182 (65.9 %) eran adultos (mayores de 18 años de edad). Hubo 200 sujetos tratados durante al menos 104 semanas, 151 sujetos tratados durante al menos 156 semanas y 107 sujetos tratados durante al menos 208 semanas. El número total de días de exposición (DE) fue 80,848 con una mediana de 294 (rango de 1 a 735) días de exposición por sujeto. Los sujetos recibieron un total de 82,024 inyecciones con una mediana de 303.5 inyecciones de ELOCTATE (rango de 1 a 755) por sujeto. Se monitorearon los eventos adversos (EA) durante un total de 893.72 años-paciente. Dos sujetos (0.7 % del total de 276) con factores de riesgo cardiovascular experimentaron cada uno una reacción adversa seria de infarto de miocardio durante el estudio.

Se informaron reacciones adversas (RA) en 11 de 276 (4.0 %) sujetos tratados con profilaxis de rutina o terapia episódica (a demanda). No se observaron diferencias específicas por edad en las RA entre sujetos pediátricos y adultos. En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas más frecuentes en los PTP. Las reacciones adversas adicionales, cada una de las cuales ocurre en un solo sujeto (incidencia del 0.4 %), incluyen mareos, disgeusia, bradicardia, hipertensión, sofocos, angiopatía (término del investigador: dolor vascular después de la inyección del fármaco del estudio), tos, dolor abdominal bajo, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones, dolor en el pecho, sensación de frío, sensación de calor e hipotensión derivada del procedimiento. Dos sujetos fueron retirados del estudio debido a reacciones adversas de erupción cutánea y artralgia. En los estudios, no se detectaron inhibidores y no se informaron eventos de anafilaxia.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas para ELOCTATE (N = 276) en PTP

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA*	Reacciones adversas	Cantidad de sujetos n (%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	2 (0.7)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	2 (0.7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	2 (0.7)
	Migraña	2 (0.7)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Malestar general	2 (0.7)

*MedDRA versión 15.0

Pacientes no tratados previamente (PUP)

También se evaluó la seguridad de ELOCTATE en un estudio completado (estudio PUP) en 103 sujetos con hemofilia A grave (<1 % de actividad endógena del FVIII). En general, la mediana del número de semanas de tratamiento fue de 64.24 semanas (rango: 0.0 a 206.8 semanas). El número de sujetos con al menos 10 días de exposición (DE) fue de 87 (84.5 %), los sujetos con al menos 20 DE fueron 85 (82.5 %) y los sujetos con al menos 50 DE fueron 81 (78.6 %).

Se informaron reacciones adversas a los medicamentos (ADR) en 29 de 103 (28.2 %) sujetos tratados con ELOCTATE en terapias de profilaxis, episódicas o de inducción de tolerancia inmunitaria (TI) de rutina. Las ADR en los PUP se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones adversas a los medicamentos informadas para ELOCTATE en el estudio PUP

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA*	Reacciones adversas	Número de sujetos (%) N = 103†
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII*	28 (27.2)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con el dispositivo [‡]	2 (1.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción papular	1 (1.0)

*MedDRA versión 22.0

†El uso de ELOCTATE para la inducción de la tolerancia inmunitaria (TI) también se investigó en 15 PUP que habían desarrollado inhibidores (12 con inhibidores de títulos altos y 3 con inhibidores de títulos bajos). ‡Dos sujetos que experimentaron eventos de inhibición del factor VIII también experimentaron eventos de trombosis venosa profunda en un sujeto y erupción papular en otro sujeto.

§Incluye trombosis relacionada con el dispositivo y trombosis venosa profunda, cada evento ocurrió en un sujeto con un catéter venoso central permanente.

Inmunogenicidad

Se monitoreó a los sujetos del ensayo clínico para detectar anticuerpos neutralizantes del factor VIII. Ningún PTP desarrolló anticuerpos neutralizantes confirmados para el factor VIII. Un sujeto de 25 años tenía un anticuerpo neutralizante positivo transitorio de 0.73 UB en la semana 14, que no se confirmó al repetir la prueba 18 días después y posteriormente.

En el estudio PUP, se observó el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) en 28 sujetos, 14 de ellos tenían un inhibidor de título alto. Según los sujetos con una prueba de inhibidores después de un hito de un día de exposición (DE) o que desarrollaron un inhibidor en cualquier momento durante el estudio, la incidencia del desarrollo de inhibidores del factor VIII fue:

- 28/90 sujetos (31.1 %) con al menos 10 DE
- 28/86 sujetos (32.6 %) con al menos 50 DE

La mediana del tiempo hasta el desarrollo de inhibidores para los 28 sujetos fue de 9 DE (rango intercuartílico: 6.5 a 12). La detección de anticuerpos que son reactivos al factor VIII depende en gran medida de muchos factores, incluida la sensibilidad y especificidad del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por lo tanto, puede resultar engañoso comparar la incidencia de anticuerpos contra ELOCTATE con la incidencia de anticuerpos contra otros productos.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de ELOCTATE posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Desarrollo de inhibidores del factor VIII

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

No hay estudios sobre el uso de ELOCTATE en mujeres embarazadas para informar sobre un riesgo asociado al fármaco. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada; sin embargo, el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes en la población general de EE. UU. es del 2 al 4 % y de aborto espontáneo es del 15 al 20 % de los embarazos clínicamente reconocidos.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales con ELOCTATE. En un estudio de transferencia placentaria, se detectó ELOCTATE en muestras de sangre fetal murina en aproximadamente el 1 % de los niveles en sangre materna (rango del 0.2 % al 1.9 %), 3 a 4 horas después de la administración de la dosis a ratones hembra preñadas con 260 a 650 veces la dosis clínica de 20 a 50 UI/kg de ELOCTATE [consulte Datos].

Se desconoce si ELOCTATE puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. Si claramente se necesita ELOCTATE para tratar a una mujer embarazada, informe a la paciente que se desconocen los riesgos para la madre y el feto.

Datos

Datos en animales

Se inyectó por vía intravenosa a ratones hembra preñadas, genéticamente modificadas, con deficiencia del FVIII (ratas hembra Hem A) una dosis única de 400 UI (aproximadamente 13,000 UI/kg) de ELOCTATE al final del embarazo el día 19 de gestación. Se recogieron muestras de sangre de las madres y de los fetos 3 a 4 horas después de la administración de la dosis, y se midió la actividad del FVIII en el plasma materno y fetal utilizando un ensayo cromogénico de FVIII. Después de administrar ELOCTATE a ratones hembra HemA preñadas, la actividad del FVIII en la sangre fetal fue aproximadamente el 1 % de los niveles en sangre materna, lo que sugiere que puede ocurrir transferencia placentaria de ELOCTATE. Se desconoce la relevancia de estos datos en seres humanos.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No hay información sobre la presencia de ELOCTATE en la leche materna, sus efectos en el lactante o sus efectos en la producción de leche. Se deben analizar los beneficios en el desarrollo y en la salud de amamantar junto con la necesidad clínica de ELOCTATE de la madre, y cualquier posible efecto adverso de ELOCTATE en el lactante o de la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en 82 pacientes pediátricos tratados previamente (PTP) <18 años de edad que recibieron al menos una dosis de ELOCTATE como parte de profilaxis de rutina, tratamiento a pedido de episodios de hemorragia o manejo perioperatorio. Se incluyó a sujetos adolescentes en el ensayo de seguridad y eficacia de adultos y adolescentes, y los sujetos <12 se inscribieron en un ensayo pediátrico. Se ha evaluado la seguridad y eficacia de ELOCTATE en 103 pacientes pediátricos no tratados previamente (PUP) <6 años de edad (mediana de 0.58 años; rango: 0.02 a 4 años) en un estudio (estudio PUP) [consulte Reacciones adversas (6)].

Los datos farmacocinéticos de un estudio pediátrico de los 54 sujetos evaluables <12 años de edad mostraron que no se requirió ajuste de dosis para los pacientes ≥6 años de edad. Los niños de 1 a 5 años tuvieron una semivida más corta y una depuración mayor (ajustada por peso corporal); por lo tanto, se puede necesitar una dosis más alta o una dosis más frecuente en este grupo etario [consulte Farmacología Clínica (12.3)].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ELOCTATE no incluyeron cantidades suficientes de sujetos a partir de los 65 años para determinar si estos responden de manera diferente de los sujetos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

ELOCTATE, factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc, es un polvo liofilizado estéril, apirógeno, de color blanco a blanquecino para reconstitución para inyección intravenosa. El producto se presenta en viales monodosis que contienen potencias nominales de 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 o 6000 unidades internacionales (UI). Cada vial de ELOCTATE está etiquetado con el contenido real en UI. El polvo para inyección se reconstituye con 3 ml de agua para inyección estéril (sterile water for injection, SWFI) suministrada en una jeringa precargada estéril. La solución reconstituida debe estar esencialmente libre de partículas. El producto final contiene los excipientes: sacarosa, cloruro de sodio, L-histidina, cloruro de calcio y polisorbato 20. ELOCTATE no contiene conservantes.

El factor VIII recombinante con el dominio B eliminado, la proteína de fusión Fc (BDD-rFVIII) es el ingrediente activo de ELOCTATE. La BDD-rFVIII es una proteína recombinante que consiste en un análogo del factor VIII de coagulación humano con delección del dominio B unido covalentemente a la secuencia del dominio 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 del FVIII tiene modificaciones posttraduccionales comparables al Factor VIII endógeno. El dominio Fc de la molécula contiene las regiones bisagra, CH2 y CH3 de la IgG₁. La BDD-rFVIII contiene 1890 aminoácidos con un peso molecular aparente de 220 kDa. La mayor parte de la proteína expresada se procesa proteolíticamente a una molécula de dos cadenas; sin embargo, ELOCTATE también puede contener hasta un 39 % de una forma no procesada de una sola cadena. Se ha demostrado que ambas moléculas tienen una actividad del factor VIII comparable. La BDD-rFVIII se produce mediante tecnología de ADN recombinante a partir de una línea celular de riñón embrionario humano (human embryonic kidney, HEK), que ha sido ampliamente caracterizada. La línea celular HEK expresa BDD-rFVIII en un medio de cultivo celular definido que no contiene proteínas derivadas de origen animal o humano. La BDD-rFVIII se purifica mediante una serie de pasos de cromatografía, incluida la captura por afinidad con un fragmento de anticuerpo de cadena simple recombinante producido en un sistema de expresión de levadura. No se utilizan proteínas de origen humano o animal en los procesos de purificación o formulación. El proceso de producción también incorpora dos pasos dedicados a la depuración del virus: un paso de tratamiento con detergente para la inactivación y un paso de filtración de 15 nm para la eliminación del virus.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

ELOCTATE es una proteína de fusión recombinante que reemplaza temporalmente el factor VIII de 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). El FcRn es parte de una vía de origen natural que retrasa la degradación lisosómica de las inmunoglobulinas volviéndolas a circular y prolongando su semivida plasmática.

12.2 Farmacodinámica

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico caracterizado por una deficiencia del factor VIII de coagulación funcional, lo que da como resultado un tiempo de coagulación plasmática prolongado del paciente, medido por el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activada (activated partial thromboplastin time, aPTT). El tratamiento con ELOCTATE normaliza el aPTT durante el período de administración de la dosis efectiva.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de ELOCTATE (rFVIII) se evaluó en 28 sujetos después de una infusión intravenosa de 10 minutos de una dosis única de 50 UI/kg. Los parámetros PK se basaron en la actividad plasmática del FVIII medida mediante el ensayo de coagulación de una etapa. El perfil PK obtenido en la semana 14, después de dosis repetidas, fue comparable con el perfil PK obtenido después de la primera dosis. Los datos PK demuestran que ELOCTATE tiene una semivida circulante prolongada. El tiempo hasta el 1 % fue de 5.10 días (IC del 95 %: 4.54, 5.66). La semivida plasmática terminal de ELOCTATE en comparación con un factor VIII recombinante actualmente comercializado (ADVATE®) fue 1.5 veces mayor. Farmacocinética pediátrica y adolescente

Los parámetros farmacocinéticos (PK) de ELOCTATE se determinaron para adolescentes (de 12 a 17 años) en el estudio de adultos y adolescentes y para niños (de 1 a 5 años y de 6 a 11 años) en el estudio pediátrico. En la Tabla 5 se presentan los parámetros PK calculados a partir de los datos pediátricos de 65 sujetos, menores de 18 años de edad, después de recibir una dosis única de 50 UI/kg.

En comparación con adultos y adolescentes, la depuración ajustada por peso corporal fue un 75 % mayor en niños de 1 a 5 años de edad. Estos resultados indican la necesidad de ajustar la dosis en niños de 1 a 5 años de edad. La evaluación PK de sujetos pediátricos, de 6 a 17 años, mostró que sus perfiles PK y medias aritméticas de los parámetros PK son similares a los de los adultos. Por lo tanto, en el caso de los sujetos de 6 años en adelante, no se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad.

Tabla 5: Comparación de parámetros PK de ELOCTATE por edad

Parámetros PK*	Estudio pediátrico		Estudio en adultos y adolescentes	
	1 a 5 años	6 a 11 años	12 a 17 años	Adultos†
	N = 23	N = 31	N = 11	N = 28
Recuperación incremental (UI/dl por UI/kg)	1.92 (1.80, 2.04)	2.44 (2.07, 2.80)	1.85 (1.58, 2.12)	2.26 (2.13, 2.40)
ABC/dosis (UI x h/dl por UI/kg)	30.0 (26.5, 33.6)	41.9 (34.0, 49.8)	38.7 (34.3, 43.1)	54.1 (47.0, 61.1)
t _{1/2} (h)	12.7 (11.2; 14.1)	14.9 (12.0, 17.8)	16.4 (14.1, 18.6)	19.7 (17.4, 22.0)
MRT (h)	17.2 (15.4, 19.1)	20.9 (17.1, 24.7)	23.1 (19.9, 26.4)	26.1 (23.2, 28.9)
CL (ml/h/kg)	3.60 (3.13, 4.07)	2.78 (2.44, 3.13)	2.66 (2.34, 2.98)	2.06 (1.78, 2.34)

Tabla 5: Comparación de parámetros farmacocinéticos (pharmacokinetics, PK) de ELOCTATE por edad (continuación)

Parámetros PK*	Estudio pediátrico		Estudio en adultos y adolescentes	
	1 a 5 años	6 a 11 años	12 a 17 años	Adultos†
	N = 23	N = 31	N = 11	N = 28
V _{ss} (ml/kg)	58.6 (54.9; 62.3)	52.1 (45.3, 59.0)	60.3 (53.3, 67.3)	49.5 (46.9, 52.2)

Abreviatura: IC = intervalo de confianza; ABC = área bajo la curva de tiempo de actividad del FVIII; t_{1/2} = semivida terminal (terminal half-life); MRT = tiempo medio de residencia (mean residence time); CL = depuración ajustada por peso corporal (body weight adjusted clearance); V_{ss} = volumen de distribución ajustado por peso corporal en estado estacionario (body weight adjusted volume of distribution at steady state)

*Los parámetros PK se presentan en media aritmética (IC del 95 %)

†El análisis incluyó a dos sujetos adolescentes (de 15 a 16 años)

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales a largo plazo que investiguen los efectos carcinogénicos de ELOCTATE. No se realizaron pruebas *in vitro* e *in vivo* de ELOCTATE para estudiar la mutagenicidad o los efectos en la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de ELOCTATE se evaluó en dos ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos y abiertos en pacientes tratados previamente (PTP) (estudio en adultos y adolescentes y estudio pediátrico) y en un estudio de extensión. El estudio de adultos y adolescentes comparó la eficacia de cada uno de dos regímenes de tratamiento profiláctico (individualizado y fijo semanalmente) con el tratamiento episódico (a demanda); eficacia hemostática determinada en el tratamiento de episodios de hemorragia; y eficacia hemostática determinada durante el manejo perioperatorio en sujetos sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. El estudio incluyó a un total de 165 pacientes de sexo masculino con hemofilia A grave tratados previamente (PTP) (actividad endógena del factor VIII <1 % o una mutación genética compatible con hemofilia A grave). Los sujetos tenían entre 12 y 65 años, incluidos 13 sujetos pediátricos de entre 12 y 17 años. De los 165 sujetos inscritos, 164 recibieron al menos una dosis de ELOCTATE y 163 (98 %) fueron evaluables para determinar su eficacia. Un total de 153 sujetos (93 %) completó el estudio. En el estudio pediátrico, se evaluó la eficacia del tratamiento profiláctico individualizado; eficacia hemostática determinada en el tratamiento de episodios de hemorragia; y eficacia hemostática determinada durante el tratamiento perioperatorio en sujetos sometidos a procedimientos quirúrgicos. El estudio incluyó a un total de 71 pacientes pediátricos de sexo masculino con hemofilia A grave tratados previamente (actividad endógena del FVIII <1 % o una mutación genética compatible con hemofilia A grave). De los 71 sujetos inscritos, 69 recibieron al menos una dosis de ELOCTATE y fueron evaluables para la eficacia. Todos los sujetos tenían menos de 12 años de edad (35 tenían de 1 a 5 años de edad y 34 tenían de 6 a 11 años de edad).

En el estudio de extensión, se evaluó la seguridad y eficacia de los regímenes de tratamiento profiláctico o el tratamiento a demanda, así como la eficacia hemostática durante el manejo perioperatorio en sujetos sometidos a procedimientos quirúrgicos. El estudio reclutó a un total de 240 pacientes de sexo masculino tratados previamente (de 2 a 66 años) con hemofilia A grave que completaron el estudio de adultos y adolescentes o el estudio pediátrico.

Tratamiento a demanda y control de episodios de hemorragia

En el estudio de adultos y adolescentes, se trató un total de 757 episodios de hemorragia en 106 sujetos con ELOCTATE. La mayoría de los episodios de hemorragia fueron espontáneos y se ubicaron en las articulaciones. La dosis mediana por inyección utilizada para tratar un episodio de hemorragia fue 27.35 (IQR 22.73, 32.71) UI/kg. Los sujetos registraron la evaluación de la respuesta a cada inyección entre 8 y 12 horas después del tratamiento. Para evaluar la respuesta se utilizó una escala de calificación de 4 puntos de excelente, buena, moderada y sin respuesta. La eficacia en el control de episodios de hemorragia en sujetos ≥12 años de edad se resume en la Tabla 6.

Tabla 6: Eficacia de ELOCTATE en el control de hemorragias en sujetos ≥12 años de edad

Nuevos episodios de hemorragia	(n = 757)
N.º de inyecciones para tratar episodios de hemorragia	
1 inyección	661 (87.3 %)
2 inyecciones	79 (10.4 %)
>2 inyecciones	17 (2.2 %)
Respuesta a la primera inyección*	(n = 745)
Excelente o buena	78.1 %
Moderada	21.2 %
Sin respuesta	0.7 %

*Excelente: alivio brusco del dolor o mejoría de la hemorragia; Buena: alivio definitivo del dolor o mejoría de los signos de hemorragia, pero posiblemente requiera más de una inyección; Moderada: probable efecto beneficioso y requiere más de una inyección; Sin respuesta: el estado no mejora ni empeora. Respuesta evaluada aproximadamente entre las 8 y 12 horas después del tratamiento.

En el estudio pediátrico, se trataron un total de 86 episodios de hemorragia en 69 sujetos pediátricos con ELOCTATE. La evaluación de la respuesta a cada inyección fue registrada por los sujetos entre 8 y 12 horas después del tratamiento. Para evaluar la respuesta se utilizó una escala de calificación de 4 puntos de excelente, buena, moderada y sin respuesta. La eficacia en el control de episodios de hemorragia en sujetos <12 años de edad se resume en la Tabla 7.

La eficacia hemostática en el tratamiento de hemorragias se calificó como excelente o buena en el 92.6 % para todas las primeras inyecciones evaluables.

Tabla 7: Eficacia de ELOCTATE en el control de hemorragias en sujetos pediátricos <12 años de edad

	1 a 5 años (n = 35)	6 a 11 años (n = 34)	Total (<12 años) (n = 69)	
Nuevos episodios de hemorragia	(n = 38)	(n = 48)	(n = 86)	
N.º de inyecciones para tratar episodios de hemorragia	1 inyección	29 (76.3 %)	41 (85.4 %)	70 (81.4 %)
	2 inyecciones	7 (18.4 %)	3 (6.3 %)	10 (11.6 %)
	>2 inyecciones	2 (5.3 %)	4 (8.3 %)	6 (7.0 %)
Mediana de la dosis por inyección (UI/kg) para tratar un episodio de hemorragia (IQR)	51.35 (29.94, 59.52)	48.15 (29.08, 55.97)	49.69 (29.41, 56.82)	
Mediana de la dosis total (UI/kg) para tratar un episodio de hemorragia (IQR)	56.40 (29.94, 72.46)	53.49 (29.08, 66.80)	54.90 (29.41, 71.09)	
Respuesta a la primera inyección	(n = 35)	(n = 46)	(n = 81)	
	Excelente o buena	32 (91.4 %)	43 (93.5 %)	75 (92.6 %)
	Moderada	3 (8.6 %)	1 (2.2 %)	4 (4.9 %)
	Sin respuesta	0 (0.0 %)	2 (4.3 %)	2 (2.5 %)

*Excelente: alivio brusco del dolor o mejoría de la hemorragia; Buena: alivio definitivo del dolor o mejoría de los signos de hemorragia, pero posiblemente requiera más de una inyección; Moderada: probable efecto beneficioso y requiere más de una inyección; Sin respuesta: el estado no mejora ni empeora. Respuesta evaluada aproximadamente entre las 8 y 12 horas después del tratamiento.

Manejo perioperatorio

Cirugías mayores

La hemostasia se evaluó en cuarenta y cinco (45) cirugías en treinta y dos (32) sujetos del estudio de adultos y adolescentes y del estudio de extensión. No hubo cirugías mayores en el estudio pediátrico ni en los estudios de farmacocinética. De las 45 cirugías mayores, 36 cirugías (80.0 %) requirieron una sola dosis perioperatoria para mantener la hemostasia. De las 42 cirugías mayores tratadas con al menos una dosis, la mediana de la dosis promedio por inyección para mantener la hemostasia durante la cirugía fue de 59.1 UI/kg (rango de 35 a 111). El día de la cirugía, la mayoría de los sujetos recibieron una segunda inyección. La dosis total el día de la cirugía osciló entre 37.6 y 157.9 UI/kg.

La respuesta hemostática fue evaluada por el investigador utilizando escalas ordinales de la siguiente manera:

Excelente: pérdida de sangre intraoperatoria y posoperatoria similar (o menor) a la del paciente no hemofílico. No se necesitan dosis adicionales de rFVIIIc y las transfusiones de componentes sanguíneos son similares a las de un paciente no hemofílico

Buena: la hemorragia intraoperatoria o posoperatoria apenas aumentó por encima de las expectativas para el paciente no hemofílico, pero la diferencia no fue clínicamente significativa. La pérdida de sangre intraoperatoria no supera los 250 ml más de lo esperado para un paciente no hemofílico y no se necesitan dosis adicionales de rFVIIIc y las transfusiones de componentes sanguíneos necesarios son similares a las de un paciente no hemofílico.

Bastante: la pérdida de sangre intraoperatoria o posoperatoria aumenta por encima de lo esperado para el paciente no hemofílico y se necesitó tratamiento adicional. Pérdida de sangre intraoperatoria 250 a 500 ml mayor que la esperada para una persona sin hemofilia o una dosis adicional de rFVIIIc necesaria o un aumento del requerimiento de transfusión de componentes sanguíneos.

Poca/ninguna: hemorragia intraoperatoria o posoperatoria significativa que aumentó sustancialmente por encima de las expectativas para el paciente no hemofílico, requirió intervención y no se explicó mediante un problema quirúrgico/médico distinto de la hemofilia: Pérdida de sangre intraoperatoria >500 ml más que para el paciente no hemofílico o hipotensión inesperada o traslado inesperado a la unidad de cuidados intensivos debido a hemorragia o aumento sustancial del requerimiento de transfusión de componentes sanguíneos.

Para cuarenta y una (41) cirugías mayores en veintinueve (29) sujetos, se evaluó la respuesta hemostática y se calificó como excelente en 38 (93 %) cirugías y buena en 3 (7 %) cirugías.

Los tipos de cirugías evaluadas incluyen procedimientos ortopédicos importantes como reemplazos de articulaciones (rodilla bilateral, así como reemplazos unilaterales de codo, cadera y rodilla), fusión de tobillo y amputación. Otras cirugías importantes incluyen apendicectomía, artroscopia, cirugía de columna y reparación de hernia inguinal.

Cirugías menores

Se realizó una evaluación hemostática de 72 procedimientos quirúrgicos menores en 59 sujetos de los tres estudios y todos (100 %) tuvieron una respuesta excelente o buena (respuesta excelente [61 de 72; 84.7 %] y respuesta buena [11 de 72; 15.3 %]).

Profilaxis de rutina

Estudio en adultos y adolescentes

Se evaluó la eficacia de la profilaxis de rutina frente al tratamiento a demanda. Un total de 117 sujetos recibió un régimen individualizado dos veces por semana, que comenzó con 25 UI/kg el primer día seguido de 50 UI/kg el cuarto día. La dosis y el intervalo se ajustaron dentro del rango de 25 a 65 UI/kg cada 3 a 5 días para mantener los niveles mínimos entre el 1 % y el 3 % por encima del valor inicial, o más, según esté clínicamente indicado para prevenir hemorragias. La mediana del intervalo de administración de la dosis fue de 3.5 días. Entre los 112 sujetos tratados durante al menos 6 meses, 111 (99 %) lograron un intervalo de administración de la dosis de 3 días o más, 39 (35 %) lograron un intervalo de administración de la dosis de 4 días o más, y 33 (29 %) lograron un intervalo de administración de la dosis de 5 días o más durante los últimos 3 meses en estudio. Veintitrés sujetos recibieron 65 UI/kg de ELOCTATE una vez a la semana durante un período mediano de 28 semanas. Otros 23 sujetos recibieron dosis episódicas (a demanda) de ELOCTATE para el tratamiento de episodios de hemorragia y estuvieron en estudio durante un período mediano de 29 semanas.

Utilizando un modelo binomial negativo para analizar la tasa de hemorragias anualizada (annualized bleeding rate, ABR), se produjo una reducción estadísticamente significativa de la ABR del 92 % (p<0.001) para los sujetos en el grupo de profilaxis individualizada y una reducción estadísticamente significativa del 76 % (p<0.001) para los 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 mientras recibían profilaxis individualizada y 4 de 23 (17 %) sujetos no experimentaron episodios de hemorragia mientras recibían profilaxis semanal.

La mediana de las ABR en sujetos evaluables para eficacia se resume en la Tabla 8.

Tabla 8: Mediana (IQR)* de la tasa de hemorragias anualizada por grupo de tratamiento con ELOCTATE en sujetos ≥12 años de edad

Etiología del episodio de hemorragia	Profilaxis individualizada (N = 117)	Episódico (a demanda) (N = 23)
ABR general	1.6	33.6
	(0.0, 4.7)	(21.1, 48.7)
ABR espontánea	0.0	20.2
	(0.0, 2.0)	(12.2, 36.8)
ABR articular	0.0	22.8
	(0.0, 3.1)	(15.1, 39.0)

*Mediana (rango intercuartílico, percentiles 25 y 75)

Estudio pediátrico

Sesenta y nueve (69) sujetos recibieron ELOCTATE en un régimen de dosis profiláctico individualizado comenzando con un régimen de dos veces por semana consistente en 25 UI/kg el primer día seguido de 50 UI/kg el cuarto día. La dosis podría ajustarse dentro del rango de 25 a 80 UI/kg con un intervalo de administración de la dosis mínimo de cada 2 días para mantener un mínimo del 1 % por encima del valor inicial o según esté clínicamente indicado para prevenir hemorragias. La mediana del intervalo de administración de la dosis fue de 3.49 días (rango intercuartílico de 3.46 a 3.51 días) sin diferencias en la mediana del intervalo de dosis entre las cohortes de edad. El 89.9 % de los sujetos permanecieron en un intervalo de dos veces por semana. La dosis semanal mediana de ELOCTATE para sujetos de 1 a 5 años de edad fue de 91.63 UI/kg [rango intercuartílico (IQR), 84.72 a 104.56 UI/kg]. En el caso de los sujetos de la cohorte de edad de 6 a 11 años de edad, la dosis semanal mediana fue de 86.88 UI/kg (IQR, 79.12 a 103.08 UI/kg).

De todos los sujetos, 32 (46.4 %) no experimentaron episodios de hemorragia [18 sujetos (51.4 % de 1 a 5 años de edad y 14 sujetos (41.2 % de 6 a 11 años de edad)]. En la Tabla 9 se resume una presentación de las medianas de las ABR evaluables para la eficacia.

Tabla 9: Mediana (IQR)* de la tasa de hemorragias anualizada en sujetos pediátricos <12 años de edad

Episodio de hemorragia Etiología	1 a 5 años (N = 35)	6 a 11 años (N = 34)	Total (<12 años) (N = 69)
ABR general	0.0	2.0	2.0
	(0.0, 4.0)	(0.0, 4.0)	(0.0, 4.0)
ABR espontánea	0.0	0.0	0.0
	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
ABR articular	0.0	0.0	0.0
	(0.0, 1.9)	(0.0, 2.0)	(0.0, 2.0)

*Mediana (rango intercuartílico, percentiles 25 y 75)

15 REFERENCIAS

- 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 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cómo se suministra

ELOCTATE se suministra en kits que comprenden un vial de dosis única que contiene nominalmente 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 o 6000 unidades internacionales (UI) de potencia de factor VIII, una jeringa precargada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador de vial estéril (dispositivo de reconstrucción). La cantidad real de ELOCTATE en UI se indica en la etiqueta y en la caja de cada vial.

No se realiza con látex de caucho natural.

Concentración	Código de color de potencia	Número NDC del kit
250 UI	Amarillo	71104-801-01
500 UI	Rojo	71104-802-01
750 UI	Granate	71104-803-01
1000 UI	Verde	71104-804-01
1500 UI	Verde oscuro	71104-805-01
2000 UI	Azul francia	71104-806-01
3000 UI	Gris humo	71104-807-01
4000 UI	Naranja	71104-808-01
5000 UI	Marrón humo	71104-809-01
6000 UI	Morado	71104-810-01

Almacenamiento y Manipulación

Antes de la reconstitución:

- Almacene ELOCTATE en el empaque original para proteger los viales de ELOCTATE de la luz.
- Almacene ELOCTATE en polvo entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F). No congele para evitar daños en la jeringa de diluyente precargada.
- ELOCTATE puede almacenarse a temperatura ambiente, que no exceda los 30 °C (86 °F), por un período único de hasta 6 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta.

- Si se almacena a temperatura ambiente, registre la fecha en que ELOCTATE se sacó de la refrigeración en la caja en el área provista. Después del almacenamiento a temperatura ambiente, no vuelva a poner el producto en el refrigerador.
- No lo use después de la fecha de vencimiento impresa en el vial o 6 meses después de la fecha que estaba escrita en la caja, lo que ocurra primero.

Después de la reconstitución:

- El producto reconstituido se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 30 °C (86 °F), hasta por 3 horas. Proteja de la luz solar directa. Después de la reconstitución, si el producto no se utiliza en un plazo de 3 horas, se debe desechar.
- No use ELOCTATE si la solución reconstituida está turbia o tiene partículas.
- Deseche el ELOCTATE sin usar.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje a los pacientes que hagan lo siguiente:

- Lean la ficha técnica aprobada por la FDA (información para el paciente e instrucciones de uso).
- Llamen a su médico o acudan al departamento de emergencias de inmediato si se produce una reacción de hipersensibilidad. Los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir sarpullido, urticaria, picazón, hinchazón facial, opresión en el pecho y sibilancias.
- Se comuniquen con su proveedor de atención médica o centro de tratamiento para recibir tratamiento o evaluación adicional si experimentan una falta de respuesta clínica a la terapia con factor VIII, ya que esto puede ser un signo de desarrollo de inhibidores.

Fabricado por:

Bioverativ Therapeutics Inc.
Waltham, MA 02451 EE. UU.
Número de licencia de EE. UU.: 2078

©2020 Bioverativ Therapeutics Inc. Todos los derechos reservados.

ELOCTATE® es una marca registrada de Bioverativ.

ADVATE® es una marca registrada de Baxalta Incorporated.

Información para el paciente

ELOCTATE®/el' ok' tate/

[Factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc]

Lea atentamente esta información para el paciente antes de usar ELOCTATE y cada vez que resurta su receta, ya que puede haber información nueva. Esta Información para el paciente no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica sobre su afección médica o su tratamiento.

¿Qué es ELOCTATE?

ELOCTATE es un medicamento inyectable que se usa para ayudar a controlar y prevenir la hemorragia en personas con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Su proveedor de atención médica le podría dar ELOCTATE cuando se opere.

¿Quién no debe usar ELOCTATE?

No debe usar ELOCTATE si ha tenido una reacción alérgica en el pasado.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de usar ELOCTATE?

Hable con su médico sobre lo siguiente:

- Cualquier problema médico que tiene o ha tenido.
- Todos los medicamentos recetados y de venta libre que toma, incluidos los medicamentos de venta libre, los suplementos o las hierbas medicinales.
- Embarazo o si planea quedar embarazada. Se desconoce si ELOCTATE puede dañar al feto.
- Lactancia. Se desconoce si ELOCTATE pasa a la leche y si puede dañar a su bebé.

¿Cómo debo usar ELOCTATE?

ELOCTATE se administra como una infusión intravenosa. Su proveedor de atención médica le indicará cómo administrar las infusiones por su cuenta y lo podrá observar administrarse la primera dosis de ELOCTATE. Comuníquese con su proveedor de atención médica de inmediato si la hemorragia no se controla después de usar ELOCTATE.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ELOCTATE?

Puede tener una reacción alérgica a ELOCTATE. Llame a su proveedor de atención médica o al departamento de emergencias de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas: dificultad para respirar, opresión en el pecho, hinchazón de la cara, erupciones o urticaria.

Su cuerpo también puede generar anticuerpos llamados "inhibidores" contra ELOCTATE. Esto puede impedir que ELOCTATE funcione correctamente. Es posible que su proveedor de atención médica le realice análisis de sangre para detectar inhibidores. Los efectos secundarios comunes adicionales de ELOCTATE son dolor de cabeza, sarpullido, dolor en las articulaciones, dolor muscular y malestar general.

Si tiene factores de riesgo para desarrollar coágulos sanguíneos anormales en su cuerpo, como un catéter venoso permanente, el tratamiento con factor VIII puede aumentar este riesgo.

Estos no son los únicos efectos secundarios posibles de ELOCTATE. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o no desaparezca.

¿Cómo debo conservar ELOCTATE?

- Mantenga ELOCTATE en su envase original.
- Protéjalo de la luz.
- No lo congele.
- Consérvelo refrigerado (2 °C a 8 °C o 36 °F a 46 °F) o a temperatura ambiente [que no exceda los 30 °C (86 °F)], hasta por seis meses.
- Cuando se almacene a temperatura ambiente:
 - Anote en la caja la fecha en la que el producto se retira de refrigeración.
 - Utilice el producto antes del final de este período de 6 meses o deséchelo.
 - No vuelva a colocar el producto en el refrigerador.

No use ELOCTATE después de la fecha de vencimiento impresa en el vial o, si lo sacó del refrigerador, después de la fecha que se anotó en la caja, lo que ocurra primero.

Después de la reconstitución (mezclado con el diluyente):

- No use ELOCTATE si la solución reconstituida no está clara a ligeramente opalescente e incolora.
- Use el producto reconstituido lo antes posible.
- Puede almacenar la solución reconstituida a temperatura ambiente, que no exceda los 30 °C (86 °F), hasta por tres horas. Proteja el producto reconstituido de la luz solar directa. Deseche cualquier producto no usado en el plazo de tres horas.

¿Qué más debo saber sobre ELOCTATE?

En ocasiones, los medicamentos se prescriben para fines distintos a los enumerados aquí. No use ELOCTATE para una afección para la cual no se recetó. No comparta ELOCTATE con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted.

Esta información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fabricado por:

Bioverativ Therapeutics Inc.
Waltham, MA 02451 EE. UU.
Número de licencia de EE. UU.: 2078

©2020 Bioverativ Therapeutics Inc. Todos los derechos reservados.

ELOCTATE® es una marca registrada de Bioverativ.

Revisado: Diciembre 2020

ELOCTATE®

Factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc

INSTRUCCIONES DE USO

Lea las instrucciones de uso antes de empezar a usar ELOCTATE y cada vez que obtenga un resurtido. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza la conversación con su proveedor de atención médica sobre su afección médica o su tratamiento.

Su proveedor de atención médica debe mostrarle a usted o a su cuidador cómo reconstituir y administrar ELOCTATE la primera vez que se use ELOCTATE.

Compruebe la fecha de caducidad del kit de ELOCTATE.

No use el producto una vez que pase la fecha de vencimiento.







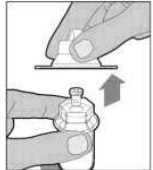


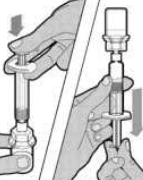


Deje que el vial de ELOCTATE y el diluyente lleguen a temperatura ambiente. **No utilice fuentes de calor externas como poner el vial o diluyente en agua caliente.**

Busque una superficie de trabajo limpia y plana y reúna todos los suministros que necesitará para reconstituir y administrar ELOCTATE. Lávese las manos con agua y jabón. *Debe usar una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes).*

EL KIT CONTIENE:



RECONSTITUCIÓN

<p>Paso 1 Retire la tapa de plástico del vial de ELOCTATE. Limpie el tapón de goma del vial con un paño impregnado en alcohol y déjelo secar.</p> <p><i>Después de la limpieza, no toque el tapón de goma con la mano ni permita que toque cualquier superficie.</i></p>		<p>Paso 7 Con la otra mano, sujete la tapa y dóblela en un ángulo de 90° hasta que se desprenda.</p> <p><i>Una vez que la tapa se separe, verá la punta de vidrio de la jeringa.</i></p> <p>No toque la punta de vidrio de la jeringa ni el interior de la tapa.</p>	
<p>Paso 2 Retire completamente la parte posterior del empaque del adaptador del vial despegando la tapa.</p> <p>No quite el adaptador del vial del paquete o toque el interior del adaptador del vial.</p>		<p>Paso 8 Asegúrese de que el vial esté asentado sobre una superficie plana. Introduzca la punta de la jeringa en la abertura del adaptador. Gire la jeringa en sentido horario hasta que se haya acoplado correctamente al adaptador.</p>	
<p>Paso 3 Mantenga el vial sobre una superficie plana. Sostenga el paquete del adaptador del vial con una mano y con la otra, coloque el adaptador del vial sobre el vial.</p> <p><i>La púa debe colocarse directamente encima del centro del tapón de goma.</i></p> <p>Presione el adaptador del vial hasta que la púa del adaptador perfora el centro del tapón del vial y se inserte por completo.</p>		<p>Paso 9 Presione lentamente el vástago del émbolo para inyectar todo el diluyente en el vial.</p> <p><i>El cilindro del émbolo puede elevarse levemente después de este proceso. Esto es normal.</i></p>	
<p>Paso 4 Retire la cubierta del envase del adaptador del vial y deséchela.</p>		<p>Paso 10 Con la jeringa conectada al adaptador, mueva suavemente el vial hasta que el producto esté totalmente disuelto.</p> <p><i>El aspecto de la solución debe ser clara a ligeramente opalescente e incolora.</i></p> <p>No lo agite. No use ELOCTATE reconstituido si contiene partículas visibles o está turbio.</p> <p><i>Si está usando más de un vial, deténgase aquí y siga las instrucciones de agrupamiento que se indican en el reverso.</i></p>	
<p>Paso 5 Solo use la jeringa de diluyente suministrada para reconstituir el producto farmacológico.</p> <p>Sostenga el vástago del émbolo a la altura del disco.</p> <p>Coloque la punta del vástago del émbolo en el extremo de la jeringa.</p> <p>Gire en sentido horario hasta que se haya insertado correctamente.</p>		<p>Paso 11 Asegúrese de que el vástago del émbolo haya descendido por completo.</p> <p>Invierta el vial.</p> <p>Tire lentamente del vástago del émbolo para introducir la solución en la jeringa.</p> <p>Tenga cuidado de no extraer el vástago del émbolo por completo de la jeringa.</p>	
<p>Paso 6 Con una mano, sostenga la jeringa del diluyente por debajo de la tapa, con la tapa apuntando hacia arriba.</p> <p><i>Asegúrese de sujetar la jeringa del diluyente por la parte rugosa, directamente debajo de la tapa.</i></p> <p>No use la jeringa si se ha quitado la tapa o si no está debidamente colocada.</p>		<p>Paso 12 Desenrosque suavemente la jeringa del adaptador del vial y deseche el vial con el adaptador aún colocado.</p> <p>No toque la punta de la jeringa ni el interior de la tapa.</p> <p><i>ELOCTATE reconstituido debe administrarse lo antes posible.</i></p>	

CONSULTAR LAS INSTRUCCIONES DE AGRUPAMIENTO Y ADMINISTRACIÓN AL DORSO




AGRUPAMIENTO

El AGRUPAMIENTO es el proceso de combinar dos o más viales reconstituidos en una jeringa más grande (no en la jeringa de diluyente) antes de la administración intravenosa.

Si utiliza dos o más viales, siga estos pasos de agrupamiento.

Asegúrese de dejar el adaptador del vial sujetado al vial, ya que lo necesitará para colocar una jeringa Luer Lock grande.

No separe la jeringa del diluyente ni la jeringa Luer grande hasta que esté listo para acoplar la jeringa Luer Lock grande en el siguiente vial (con el adaptador del vial acoplado).

<p>Paso 1 Extraiga la jeringa de diluyente del adaptador del vial girándola en sentido antihorario hasta que se separe por completo.</p>	
<p>Paso 2 Acople una jeringa Luer Lock grande girándola en sentido horario hasta que se haya colocado correctamente.</p>	
<p>Paso 3 Tire lentamente del vástago del émbolo para introducir la solución en la jeringa. Repita este procedimiento de agrupamiento con cada vial que utilice. Una vez que obtenga la dosis requerida, proceda a la administración usando la jeringa Luer Lock grande.</p>	

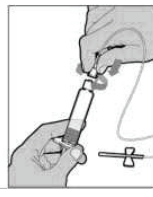

ADMINISTRACIÓN (inyección intravenosa)

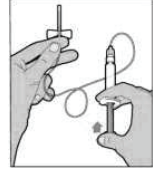



ELOCTATE se administra mediante infusión intravenosa tras la reconstitución del fármaco en polvo con el diluyente.

Su proveedor de atención médica le enseñará cómo infundir ELOCTATE.

Una vez que le hayan enseñado a administrarse la infusión, puede seguir estas instrucciones.

No administre ELOCTATE reconstituido si contiene partículas, presenta cambios de color o tiene un aspecto turbio.

<p>Paso 1 Conecte la jeringa al extremo del conector del tubo del equipo de infusión girándola en sentido horario hasta que se haya insertado correctamente. No administre ELOCTATE reconstituido usando el mismo tubo o envase con otros productos medicinales.</p>	
<p>Paso 2 Aplique un torniquete y limpie el área de la piel donde realizará la infusión utilizando un paño impregnado en alcohol.</p>	

<p>Paso 3 Presione el émbolo hasta eliminar todo el aire de la jeringa y hasta que ELOCTATE llegue al final del tubo del equipo de infusión. No introduzca ELOCTATE a través de la aguja.</p>	
<p>Paso 4 Quite la cubierta protectora de la aguja del tubo del equipo de infusión. Inserte la aguja en el tubo del equipo de infusión en la vena. Retire el torniquete. Siempre verifique la correcta colocación de la aguja al realizar la administración intravenosa.</p>	
<p>Paso 5 Presione lentamente el émbolo de la jeringa para administrar ELOCTATE. <i>ELOCTATE debe inyectarse por vía intravenosa durante varios minutos.</i> <i>La velocidad de administración se determinará en función del nivel de comodidad.</i> <i>La pequeña cantidad de fármaco que queda en el equipo de infusión no afectará el tratamiento.</i></p>	
<p>Paso 6 Después de la infusión de ELOCTATE, retire el equipo de infusión y use una gasa estéril para aplicar presión en el lugar de la infusión durante algunos minutos. <i>Coloque un vendaje adhesivo, si fuera necesario.</i> <i>Deseche toda la solución no utilizada, los viales vacíos y demás suministros médicos usados en un recipiente de residuos médicos apropiado.</i></p>	

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: KIT DEL PRODUCTO

Mantenga refrigerado hasta el momento de usar.

Mantenga alejado de la luz solar directa.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: RECONSTITUIDO

ELOCTATE debe administrarse dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución.

No refrigere después de la reconstitución.

Mantenga alejado de la luz solar directa.

Estas instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fabricado para:

Bioerativ Therapeutics Inc.

Waltham, MA 02451 EE. UU.

Número de licencia de EE. UU.: 2078

©2014-2017 Bioerativ Therapeutics Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite www.ELOCTATE.com o llame al 1-855-693-5628.

Revisado en septiembre de 2017

MAT-US-2017069-v2.0-02/2021

Solo con receta