

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO ELOCTA 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable ELOCTA 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable ELOCTA 750 UI polvo y disolvente para solución inyectable ELOCTA 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable ELOCTA 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable ELOCTA 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable ELOCTA 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable ELOCTA 4000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA ELOCTA 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable Cada vial contiene nominalmente 250 UI de efmoortocog alfa. ELOCTA contiene aproximadamente 83 UI/ml de factor VIII de coagulación recombinante humano, efmoortocog alfa, tras la reconstitución. ELOCTA 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable Cada vial contiene nominalmente 500 UI de efmoortocog alfa. ELOCTA contiene aproximadamente 167 UI/ml de efmoortocog alfa recombinante tras la reconstitución. ELOCTA 750 UI polvo y disolvente para solución inyectable Cada vial contiene nominalmente 750 UI de efmoortocog alfa. ELOCTA contiene aproximadamente 250 UI/ml de efmoortocog alfa recombinante tras la reconstitución. ELOCTA 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de efmoortocog alfa. ELOCTA contiene aproximadamente 333 UI/ml de efmoortocog alfa recombinante tras la reconstitución. ELOCTA 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable Cada vial contiene nominalmente 1500 UI de efmoortocog alfa. ELOCTA contiene aproximadamente 500 UI/ml de efmoortocog alfa recombinante tras la reconstitución. ELOCTA 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable Cada vial contiene nominalmente 2000 UI de efmoortocog alfa. ELOCTA contiene aproximadamente 667 UI/ml de efmoortocog alfa recombinante tras la reconstitución. ELOCTA 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable Cada vial contiene nominalmente 3000 UI de efmoortocog alfa. ELOCTA contiene aproximadamente 1000 UI/ml de efmoortocog alfa recombinante tras la reconstitución. ELOCTA 4000 UI polvo y disolvente para solución inyectable Cada vial contiene nominalmente 4000 UI de efmoortocog alfa. ELOCTA contiene aproximadamente 1333 UI/ml de efmoortocog alfa recombinante tras la reconstitución. La potencia (Unidades Internacionales, UI) se determina utilizando el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de ELOCTA es de 4.000 - 10.200 UI/mg de proteína. Efmoortocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante humano, proteína de fusión Fc [rFVIII(Fc)]) consta de 1.890 aminoácidos. Se produce mediante tecnología de DNA recombinante en una línea celular embrionaria de riñón humano (HEK) sin la adición de ninguna proteína exógena de origen humano o animal en el proceso de cultivo celular, la purificación o la formulación final. **Excipiente con efecto conocido** 0,6 mmol (o 14 mg) de sodio por vial. 0,4 mg de polisorbato 20 por vial. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA Polvo y disolvente para solución inyectable. Polvo: liofilizado, suelto o sólido de color blanco a blanquecino. Disolvente: agua para preparaciones inyectables, una disolución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS
4.1 Indicaciones terapéuticas Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). ELOCTA se puede usar en todos los grupos de edad.

4.2 Posología y forma de administración El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. **Control del tratamiento** Durante el transcurso del tratamiento se recomienda controlar adecuadamente los niveles de factor VIII (mediante el ensayo de coagulación en una fase o el ensayo cromogénico) para estimar la dosis que se debe administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. La respuesta individual de los pacientes al factor VIII puede variar y presentar distintas semividas y niveles de recuperación. La dosis basada en el peso corporal puede precisar ajustes en los pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de las intervenciones de cirugía mayor en particular, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Cuando se utilice una prueba de coagulación de una etapa basada en el tiempo de tromboplastina (TTPa) *in vitro* para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII se pueden ver afectados considerablemente tanto por el tipo de reactivo TTPa como por el patrón de referencia utilizado en el análisis. Asimismo, pueden existir discrepancias significativas entre los resultados analíticos obtenidos con la prueba de coagulación de una etapa basada en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con la Ph. Eur. Esto es importante, sobre todo cuando se cambia de laboratorio o de reactivo para la prueba.

Posología La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y la magnitud de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de Fc de factor VIII recombinante administradas se expresa en UI, en relación con el estándar actual de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación con un estándar internacional para el factor VIII plasmático). La actividad de 1 UI de Fc de factor VIII recombinante equivale a la cantidad de factor VIII presente en 1 ml de plasma humano normal. **Tratamiento a demanda** El cálculo de la dosis necesaria de Fc de factor VIII recombinante se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula: Unidades necesarias = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0,5 (UI/kg por UI/dl) La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso. En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La Tabla 1 se puede usar como guía posológica en los episodios hemorrágicos y durante la cirugía.

Tabla 1: Guía posológica de ELOCTA para el tratamiento de los episodios hemorrágicos y durante la cirugía		
Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de factor VIII (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas) / Duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20 - 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante al menos 1 día, hasta que, en función del dolor, el episodio hemorrágico se haya resuelto o hasta que se produzca la cicatrización. ¹
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto. ¹
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Cirugía menor, incluidas las extracciones dentales	30 - 60	Repetir la inyección cada 24 horas, durante al menos 1 día hasta que se produzca la cicatrización.
Cirugía mayor	80 - 100 (antes y después de la cirugía)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas según sea necesario hasta la cicatrización adecuada de la herida y después continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).
¹ En ciertos pacientes y circunstancias, el intervalo de dosificación se puede prolongar hasta 36 horas. Ver sección 5.2 para consultar los datos farmacocinéticos		

utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII y es mayor en los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco frecuente. La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser controlados cuidadosamente por sí desarrollan inhibidores, mediante las observaciones clínicas y pruebas analíticas adecuadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se deben realizar pruebas para descartar la presencia de inhibidores del factor VIII. En los pacientes con niveles altos de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes deben dirigirlo médicos con experiencia en pacientes con hemofilia y en inhibidores del factor VIII. **Acontecimientos cardiovasculares** En pacientes con factores de riesgo cardiovascular ya existentes, el tratamiento de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular. **Complicaciones asociadas al catéter** Si para la administración es necesario un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, incluidas las infecciones locales, la bacteriemia y la trombosis en el lugar de colocación del catéter. **Trazabilidad** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Población pediátrica** Las advertencias y precauciones descritas son válidas tanto para adultos como para niños y adolescentes. **Consideraciones relativas a los excipientes** Sodio Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio". No obstante, dependiendo del peso corporal y de la posología, el paciente podría

recibir más de un vial (ver sección 2 para información sobre el contenido por vial), lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Polisorbato Este medicamento contiene 0,4 mg de polisorbato 20 en cada vial. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han notificado interacciones del factor VIII de coagulación humano (rDNA) con otros medicamentos. No se han realizado estudios de interacciones con ELOCTA. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** No se han realizado estudios de reproducción animal con factor VIII. Se realizó un estudio de transferencia placentaria en ratones con ELOCTA (ver sección 5.3). Dado que la hemofilia A aparece raramente en las mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, solo se debe usar el factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de ELOCTA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad Se han observado raramente reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (entre las que se pueden encontrar angioedema, escozor y punzadas en el lugar de la perfusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia), que en algunos casos pueden evolucionar

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con ELOCTA en los ensayos clínicos ¹		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP) ² Muy frecuentes (PUP) ²
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuentes
	Mareo	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Bradicardia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuentes
	Sofoco	Poco frecuentes
	Angiopatia ⁴	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor en la zona inferior del abdomen	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción papular	Frecuentes (PUP) ³
	Erupción	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias	Poco frecuentes
	Mialgias	Poco frecuentes
	Dolor de espalda	Poco frecuentes
	Tumefacción articular	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con el dispositivo	Frecuentes (PUP) ³
	Malestar general	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Sensación de frío	Poco frecuentes
	Sensación de calor	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hipotensión por procedimiento terapéutico	Poco frecuentes
PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente. ¹ Las reacciones adversas medicamentosas y la frecuencia se basan solamente en la aparición en PTP, a menos que se indique lo contrario. ² La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. ³ Las reacciones adversas medicamentosas y la frecuencia se basan solamente en la aparición en PUP. ⁴ Término del investigador: <i>dolor vascular tras la inyección de ELOCTA</i> .		

a anafilaxia grave (incluido shock). En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ELOCTA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, la situación se manifestará en forma de respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia. Tabla de reacciones adversas (Tabla 2) está ordenada conforme a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS y nivel terminológico preferido). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en ensayos clínicos con un total de 379 pacientes con hemofilia A grave, de los cuales 276 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 103 eran pacientes no tratados previamente (PUP). Ver sección 5.1 para más información sobre los ensayos clínicos. Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Población pediátrica No se han observado diferencias específicas debidas a la edad entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos con respecto a las reacciones adversas. Se prevé que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean iguales a los de los adultos. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es **4.9 Sobredosis** No se han notificado síntomas de sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** **5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factor VIII de coagulación sanguínea, código ATC: B02BD02 Mecanismo de acción El complejo factor VIII/factor de von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, lo que acelera la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte a su vez el fibrinógeno en fibrina, lo que permite la formación del coágulo sanguíneo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al cromosoma X que se debe a una disminución de los niveles de factor VIII:C funcional, lo que da lugar a hemorragias en las articulaciones, los músculos o los órganos internos, ya sea de forma espontánea o como consecuencia de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII, lo que permite corregir temporalmente la deficiencia de este factor y la tendencia a las hemorragias. Cabe destacar que la tasa de hemorragia anualizada no es comparable entre diferentes concentrados de factores ni entre diferentes estudios clínicos. ELOCTA (efmoroctocog alfa) es una proteína de fusión totalmente recombinante con una semivida extendida. ELOCTA está constituida por factor VIII de coagulación humano recombinante con delección del dominio B, unido covalentemente al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1. La región Fc de la inmunoglobulina humana G1 se une al receptor Fc neonatal. Este receptor se expresa durante toda la vida y forma parte de una vía natural que protege a las inmunoglobulinas de la degradación lisosómica al reciclar estas proteínas de vuelta a la circulación, lo que causa su prolongada semivida plasmática. Efmoroctocog alfa se une al receptor Fc neonatal, de modo que utiliza esta misma vía natural para retrasar su degradación lisosómica y alcanzar una semivida plasmática más prolongada que la del factor VIII endógeno. Eficacia clínica y seguridad La seguridad, eficacia y farmacocinética de ELOCTA en pacientes tratados previamente (PTP) se evaluaron en 2 estudios pivotaes multinacionales abiertos de fase 3, el Estudio I y el Estudio II (ver Población pediátrica), y en un estudio de extensión (Estudio III) con una duración máxima de cuatro años. En total, se realizó un seguimiento a 276 PTP durante un total de 80.848 días de exposición con una mediana de 294 (intervalo 1-735) días de exposición por paciente. Además, se realizó un estudio de fase 3 (Estudio IV) para evaluar la seguridad y eficacia de ELOCTA en pacientes no tratados previamente (PUP) (ver Población pediátrica). En el Estudio I se incluyeron 165 pacientes varones previamente tratados (de 12 a 65 años) con hemofilia A grave. Los sujetos que estaban recibiendo pautas profilácticas antes de su entrada en el estudio se asignaron al grupo de profilaxis individualizada. Los sujetos que estaban recibiendo tratamiento a demanda antes de su entrada se incorporaron al grupo de profilaxis individualizada o se aleatorizaron a los grupos de profilaxis semanal o tratamiento a demanda. Pautas de profilaxis: Profilaxis individualizada: de 25 a 65 UI/kg cada 3 a 5 días. Profilaxis semanal: 65 UI/kg De 153 sujetos que terminaron el Estudio I, se incluyeron 150 en el Estudio III (estudio de extensión). La mediana de tiempo total en el Estudio I+III fue de 4,2 años y la mediana del número de días de exposición fue de 309. Profilaxis individualizada: La mediana del consumo anual de factores fue de 4.212 UI/kg (mín. 2.877, máx. 7.943) en el Estudio I y de 4.223 UI/kg (mín. 2.668, máx. 8.317) en el Estudio III. La mediana respectiva de la tasa de hemorragia anualizada fue de 1,60 (mín. 0, máx. 18,2) y de 0,74 (mín. 0, máx. 15,6). Profilaxis semanal: La mediana del consumo anual de factores fue de 3.805 UI/kg (mín. 3.353, máx. 6.196) en el Estudio I y de 3.510 UI/kg (mín. 2.758, máx. 3.984) en el Estudio III. La mediana respectiva de la tasa de hemorragia anualizada fue de 3,59 (mín. 0, máx. 58,0) y de 2,24 (mín. 0, máx. 17,2). Tratamiento a demanda: La mediana del consumo anual de factores fue de 1.039 UI/kg (mín. 280, máx. 3.571) para 23 pacientes asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento a demanda en el Estudio I y de 671 UI/kg (mín. 286, máx. 913) para 6 pacientes que permanecieron al menos un año en el tratamiento a demanda en el Estudio III. Los sujetos que cambiaron del tratamiento a demanda a la profilaxis semanal durante el Estudio III tuvieron una mediana de la tasa de hemorragia anualizada de 1,67. Tratamiento de las hemorragias: Se trataron 2.490 episodios hemorrágicos durante el Estudio I y III con una mediana de dosis de 43,8 UI/kg (mín. 13,0, máx. 172,8) para controlar cada hemorragia. Los pacientes calificaron el 79,2% de las primeras inyecciones de excelentes o buenas. Tratamiento perioperatorio (profilaxis quirúrgica): Se realizaron y evaluaron un total de 48 intervenciones de cirugía mayor en 34 sujetos en el Estudio I y el Estudio III. Los médicos calificaron la respuesta hemostática de excelente en 41 y de buena en 3 de 44 intervenciones de cirugía mayor. La mediana de la dosis para mantener la hemostasia durante la cirugía fue de 60,6 UI/kg (mín. 38, máx. 158). Población pediátrica En el Estudio II se incluyeron un total de 71 pacientes pediátricos varones <12 años previamente tratados que padecían hemofilia A grave. De los 71 pacientes incluidos, 69 recibieron al menos 1 dosis de ELOCTA y fueron evaluables para la eficacia (35 eran <6 años y 34 tenían entre 6 y <12 años). La pauta profiláctica de inicio consistió en la administración de 25 UI/kg en el primer día seguidos de 50 UI/kg en el cuarto día. Se permitió una dosificación de hasta 80 UI/kg e intervalos de dosificación tan cortos como de dos días, y se utilizó en un número limitado de pacientes. De los 67 sujetos que terminaron el Estudio II, se incluyeron 61 en el Estudio III (estudio de extensión). La mediana de tiempo total en el Estudio II+III fue de 3,4 años y la mediana del número de días de exposición fue de 332. Profilaxis edad <6 años: La mediana del intervalo de dosis fue de 3,50 días en el Estudio II y el Estudio III. La mediana del consumo anual de factores fue de 5.146 UI/kg (mín. 3.695, máx. 8.474) en el Estudio II y 5.418 UI/kg (mín. 3.435, máx. 9.564) en el Estudio III. La mediana respectiva de la tasa de hemorragia anualizada fue de 0,00 (mín. 0, máx. 10,5) y de 1,18 (mín. 0, máx. 9,2). Profilaxis de 6 a 12 años de edad: La

mediana del intervalo de dosis fue de 3,49 días en el Estudio II y de 3,50 días en el Estudio III. La mediana del consumo anual de factores fue de 4.700 UI/kg (mín. 3.819, máx. 8.230 UI/kg) en el Estudio II y de 4.990 UI/kg (mín. 3.856, máx. 9.527) en el Estudio III. La mediana respectiva de la tasa de hemorragia anualizada fue de 2,01 (mín. 0, máx. 27,2) y de 1,59 (mín. 0, máx. 8,0). *Doce sujetos adolescentes de 12 a 18 años de edad* fueron incluidos en la población adulta del estudio en el tratamiento profiláctico. La mediana del consumo anual de factores fue de 5.572 UI/kg (mín. 3.849, máx. 7.035) en el Estudio I y de 4.456 UI/kg (mín. 3.563, máx. 8.011) en el Estudio III. La mediana respectiva de la tasa de hemorragia anualizada fue de 1,92 (mín. 0, máx. 7,1) y de 1,25 (mín. 0, máx. 9,5). *Tratamiento de las hemorragias:* Durante los Estudios II y III, se trataron 447 episodios hemorrágicos con una mediana de dosis de 63 UI/kg (mín. 28, máx. 186) para controlar cada hemorragia. Los pacientes y sus cuidadores calificaron el 90,2% de las primeras inyecciones de excelentes o buenas. En el Estudio IV se evaluó a 103 pacientes no tratados previamente (PUP) varones <6 años de edad con hemofilia A grave. Los pacientes fueron objeto de seguimiento durante un total de 11.255 días de exposición con una mediana de 100 (intervalo 0 - 649) días de exposición por paciente. La mayoría de los sujetos comenzó un tratamiento episódico (N = 81) con transición posterior a profilaxis (N = 69). En cualquier momento del estudio, recibieron profilaxis 89 PUP. La dosis inicial recomendada para la profilaxis fue de 25 - 80 UI/kg en intervalos de 3 - 5 días. En los sujetos que recibieron la profilaxis, la mediana de la dosis semanal media fue de 101,4 UI/kg (intervalo: 28,5 - 776,3 UI/kg) y la mediana del intervalo de dosificación fue de 3,87 días (intervalo: 1,1 a 7 días). La mediana del consumo anual de factores fue de 3.971,4 UI/kg. La tasa de hemorragia anualizada fue de 1,49 (mín. 0,0, máx. 18,7). **5.2 Propiedades farmacocinéticas** Todos los estudios farmacocinéticos con ELOCTA se realizaron en pacientes previamente tratados que padecían hemofilia A grave. Los datos que se presentan en esta sección se obtuvieron mediante los ensayos cromogénico y de coagulación en una fase. Los parámetros farmacocinéticos derivados de los resultados del ensayo cromogénico fueron similares a los obtenidos con el ensayo en una fase.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de ELOCTA utilizando el ensayo de coagulación en una fase

Parámetros farmacocinéticos ¹	ELOCTA (IC del 95 %)
	N = 28
Recuperación incremental (UI/dl por UI/kg)	2,24 (2,11 - 2,38)
AUC/Dosis (UI*h/dl por UI/kg)	51,2 (45,0 - 58,4)
C _{max} (UI/dl)	108 (101 - 115)
CL (ml/h/kg)	1,95 (1,71 - 2,22)
t _{1/2} (h)	19,0 (17,0 - 21,1)
TRM (h)	25,2 (22,7 - 27,9)
V _{ee} (ml/kg)	49,1 (46,6 - 51,7)

¹Los parámetros farmacocinéticos se presentan en medias geométricas (IC del 95%) Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; C_{max} = actividad máxima; AUC = área bajo la curva de actividad del FVIII - tiempo; t_{1/2} = semivida terminal; CL = aclaramiento; V_{ee} = volumen de distribución en el estado estacionario; TRM = tiempo de residencia medio.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de ELOCTA utilizando el ensayo cromogénico

Parámetros farmacocinéticos ¹	ELOCTA (IC del 95 %)
	N = 27
Recuperación incremental (UI/dl por UI/kg)	2,49 (2,28 - 2,73)
AUC/Dosis (UI*h/dl por UI/kg)	47,5 (41,6 - 54,2)
C _{max} (UI/dl)	131 (104 - 165)
CL (ml/h/kg)	2,11 (1,85 - 2,41)
t _{1/2} (h)	20,9 (18,2 - 23,9)
TRM (h)	25,0 (22,4 - 27,8)
V _{ee} (ml/kg)	52,6 (47,4 - 58,3)

¹Los parámetros farmacocinéticos se presentan en medias geométricas (IC del 95%) Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; C_{max} = actividad máxima; AUC = área bajo la curva de actividad del FVIII - tiempo; t_{1/2} = semivida terminal; CL = aclaramiento; V_{ee} = volumen de distribución en el estado estacionario; TRM = tiempo de residencia medio. Los datos farmacocinéticos demuestran que ELOCTA tiene una semivida de circulación prolongada.

Las propiedades farmacocinéticas se evaluaron en 28 sujetos (≥15 años) tratados con ELOCTA (rFVIIIc). Tras un periodo de lavado de al menos 96 horas (4 días), los sujetos recibieron una dosis única de 50 UI/kg de ELOCTA. Se recogieron muestras farmacocinéticas antes de la dosis y con posterioridad a la misma en 7 puntos temporales que se extendieron hasta 120 horas (5 días) después de la dosis. Los parámetros farmacocinéticos después de una dosis de 50 UI/kg de ELOCTA se presentan en las Tablas 3 y 4 **Población pediátrica** Los parámetros farmacocinéticos de ELOCTA se determinaron en los adolescentes del estudio I (el muestreo farmacocinético se realizó antes de la dosis, seguido de una evaluación en múltiples puntos temporales que se extendieron hasta 120 horas [5 días] después de la dosis) y en los niños del estudio II (el muestreo farmacocinético se realizó antes de la dosis, seguido de una evaluación en múltiples puntos temporales que se extendieron hasta 72 horas [3 días] después de la dosis). En las Tablas 5 y 6 se presentan los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los datos pediátricos de los sujetos menores de 18 años.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de ELOCTA en los pacientes pediátricos utilizando el ensayo de coagulación en una fase

Parámetros farmacocinéticos ¹	Estudio II		Estudio I*
	<6 años	De 6 a <12 años	De 12 a <18 años
	N = 23	N = 31	N = 11
Recuperación incremental (UI/dl por UI/kg)	1,90 (1,79 - 2,02)	2,30 (2,04 - 2,59)	1,81 (1,56 - 2,09)
AUC/Dosis (UI*h/dl por UI/kg)	28,9 (25,6 - 32,7)	38,4 (33,2 - 44,4)	38,2 (34,0 - 42,9)
t _{1/2} (h)	12,3 (11,0 - 13,7)	13,5 (11,4 - 15,8)	16,0 (13,9 - 18,5)
TRM (h)	16,8 (15,1 - 18,6)	19,0 (16,2 - 22,3)	22,7 (19,7 - 26,1)
CL (ml/h/kg)	3,46 (3,06 - 3,91)	2,61 (2,26 - 3,01)	2,62 (2,33 - 2,95)
V _{ee} (ml/kg)	57,9 (54,1 - 62,0)	49,5 (44,1 - 55,6)	59,4 (52,7 - 67,0)

¹ Los parámetros farmacocinéticos se presentan en medias geométricas (IC del 95%) Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; AUC = área bajo la curva de actividad del FVIII - tiempo; t_{1/2} = semivida terminal; CL = aclaramiento; MRT = tiempo de residencia medio; V_{ee} = volumen de distribución en el estado estacionario

*Los parámetros farmacocinéticos de los pacientes de 12 a <18 años incluían a sujetos de todos los grupos del estudio I con diferentes programas de muestreo

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de ELOCTA en los pacientes utilizando el ensayo cromogénico

Parámetros farmacocinéticos ¹	Estudio II		Estudio I*
	<6 años	De 6 a <12 años	De 12 a <18 años
	N = 24	N = 27	N = 11
Recuperación incremental (UI/dl por UI/kg)	1,88 (1,73 - 2,05)	2,08 (1,91 - 2,25)	1,91 (1,61 - 2,27)
AUC/Dosis (UI*h/dl por UI/kg)	25,9 (23,4 - 28,7)	32,8 (28,2 - 38,2)	40,8 (29,3 - 56,7)
t _{1/2} (h)	14,3 (12,6 - 16,2)	15,9 (13,8 - 18,2)	17,5 (12,7 - 24,0)
TRM (h)	17,2 (15,4 - 19,3)	20,7 (18,0 - 23,8)	23,5 (17,0 - 32,4)
CL (ml/h/kg)	3,86 (3,48 - 4,28)	3,05 (2,62 - 3,55)	2,45 (1,76 - 3,41)
V _{ee} (ml/kg)	66,5 (59,8 - 73,9)	63,1 (56,3 - 70,9)	57,6 (50,2 - 65,9)

¹ Los parámetros farmacocinéticos se presentan en medias geométricas (IC del 95%) Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; AUC = área bajo la curva de actividad del FVIII - tiempo; t_{1/2} = semivida terminal; CL = aclaramiento; MRT = tiempo de residencia medio; V_{ee} = volumen de distribución en el estado estacionario*Los parámetros farmacocinéticos de los pacientes de 12 a <18 años incluían a sujetos de todos los grupos del estudio I con diferentes programas de muestreo

En comparación con los adolescentes y adultos, los niños menores de 12 años pueden presentar un mayor aclaramiento y una semivida más corta, lo que concuerda con los datos observados para otros factores de la coagulación. Estas diferencias se deben tener en cuenta para la pauta posológica. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas (que incluyeron evaluaciones

de la toxicidad local y de la farmacología de seguridad). No se han realizado estudios para investigar la genotoxicidad, la carcinogenicidad, la toxicidad para la reproducción o el desarrollo fetoembrionario. En los estudios de transferencia placentaria, se ha constatado que ELOCTA atraviesa la placenta en pequeñas cantidades en los ratones. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Polvo Sacarosa Cloruro de sodio Histidina Cloruro de calcio dihidrato Polisorbato 20 Hidróxido de sodio (para ajuste del pH) Ácido clorhídrico (para ajuste del pH) **Disolvente** Agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. Solo se debe usar el equipo de perfusión suministrado, ya que el factor VIII de coagulación se puede adsorber a las superficies internas de otros equipos de inyección con el consiguiente fracaso terapéutico. **6.3 Período de validez** Vial sin abrir 5 años Durante el período de validez, el medicamento se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un período único que no supere los 6 meses. Se debe anotar en la caja la fecha de extracción del medicamento de la nevera. Tras la conservación a temperatura ambiente, el medicamento no se puede reintroducir en la nevera. No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el vial o seis meses después de retirar la caja de la nevera, según cualquiera de estas circunstancias se produzca primero. **Tras la reconstitución** Tras la reconstitución, la estabilidad química y física se ha demostrado durante 6 horas cuando se conservaba a temperatura ambiente (hasta 30 °C). Proteger el medicamento de la luz solar directa. Tras la reconstitución, si el medicamento no se utiliza en un plazo de 6 horas, se debe desechar. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución. De lo contrario, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Cada envase contiene: polvo en un vial de vidrio tipo 1 con un tapón de goma de clorobutilo, 3 ml de disolvente en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con un tapón de émbolo de goma de bromobutilo, un vástago del émbolo, un adaptador del vial estéril para la reconstitución, un equipo de perfusión estéril, dos toallitas con alcohol, dos tiritas, una gasa Tamaño de envase: 1. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** El polvo liofilizado inyectable del vial se debe reconstituir con el disolvente suministrado (agua para preparaciones inyectables) de la jeringa precargada utilizando el adaptador del vial estéril para la reconstitución. El vial se debe mover suavemente en círculos hasta que todo el polvo se haya disuelto. El medicamento reconstituido se debe inspeccionar visualmente en busca de material particulado y signos de cambio de color antes de la administración. La solución debe ser de transparente a ligeramente opalescente e incolora. Las soluciones que presenten un aspecto turbio o contengan depósitos no se deben utilizar. **Información adicional sobre la reconstitución y la administración:** ELOCTA se administra mediante inyección intravenosa (IV) después de disolver el polvo inyectable con el disolvente suministrado en la jeringa precargada. El envase de ELOCTA contiene: A) 1 vial de polvo B) 3 ml de disolvente en una jeringa precargada C) 1 vástago del émbolo D) 1 adaptador del vial E) 1 equipo de perfusión F) 2 toallitas con alcohol G) 2 tiritas H) 1 gasa ELOCTA no debe mezclarse con otras soluciones inyectables o para perfusión. Lávese las manos antes de abrir el envase. **Preparación:** 1. Compruebe el nombre y la dosis del medicamento en el envase, para asegurarse de que contiene el medicamento adecuado. Compruebe la fecha de caducidad en la caja de ELOCTA. No utilice el medicamento si está caducado. 2. Si ELOCTA se ha conservado en la nevera, deje que el vial de ELOCTA (A) y la jeringa de disolvente (B) alcancen la temperatura ambiente del uso. No utilice calor externo. 3. Coloque el vial sobre una superficie limpia y plana. Retire la cápsula de cierre de plástico del vial de ELOCTA. 4. Limpie la parte superior del vial con una de las toallitas con alcohol (F) suministradas en el envase y deje que se seque al aire. No toque la parte superior del vial ni permita que entre en contacto con nada una vez la haya limpiado. 5. Desprenda la tapa protectora de papel del adaptador del vial de plástico transparente (D). No extraiga el adaptador de su cápsula de cierre protectora. No toque el interior del envase del adaptador del vial. 6. Coloque el vial sobre una superficie plana. Sostenga el adaptador del vial en su cápsula de cierre protectora y colóquelo directamente sobre la parte superior del vial. Presione firmemente hacia abajo hasta que el adaptador encaje en la parte superior del vial, con el perforador del adaptador atravesando el tapón del vial. 7. Acople el vástago del émbolo (C) a la jeringa de disolvente insertando la punta del vástago en la apertura del émbolo de la jeringa. Gire el vástago del émbolo firmemente en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede bien asentado en el émbolo de la jeringa. 8. Desprenda la cápsula de cierre de seguridad inviolable de plástico blanco de la jeringa de disolvente doblándola por la cápsula de cierre de perforación hasta que se rompa. Deje la cápsula de cierre aparte colocándola con la parte de arriba mirando hacia abajo sobre una superficie plana. No toque el interior de la cápsula de cierre ni la punta de la jeringa. 9. Retire la cápsula de cierre protectora del adaptador levantándola y deséchela. 10. Conecte la jeringa de disolvente al adaptador del vial insertando la punta de la jeringa en la apertura del adaptador. Empuje firmemente y gire la jeringa en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede bien conectada. 11. Presione lentamente hacia abajo el vástago del émbolo para inyectar todo el disolvente en el vial de ELOCTA. 12. Con la jeringa todavía conectada al adaptador y el vástago del émbolo presionado hacia abajo, mueva suavemente en círculos el vial hasta que el polvo se haya disuelto. No lo agite. 13. La solución final se debe inspeccionar visualmente antes de la administración. La solución debe ser de transparente a ligeramente opalescente e incolora. No utilice la solución si está turbia o contiene partículas visibles. 14. Asegurándose de que el vástago del émbolo de la jeringa siga completamente presionado hacia abajo, invierta el vial. Tire lentamente del vástago del émbolo para trasladar toda la solución al interior de la jeringa a través del adaptador del vial. 15. Desacople la jeringa del adaptador del vial tirando suavemente de la jeringa al tiempo que lo gira en el sentido contrario a las agujas del reloj. Nota: si usa más de un vial de ELOCTA por inyección, cada vial se debe preparar por separado conforme a las instrucciones previas (pasos 1 a 13) y la jeringa de disolvente se debe retirar, dejando el adaptador del vial colocado en su posición. Se puede utilizar una única jeringa luer lock más grande para extraer el contenido preparado de cada uno de los viales. 16. Deseche el vial y el adaptador. Nota: si la solución no se va a utilizar inmediatamente, la cápsula de cierre de la jeringa se debe volver a colocar cuidadosamente sobre la punta de la jeringa. No toque la punta de la jeringa ni el interior de la cápsula de cierre. Tras la preparación, ELOCTA se puede conservar a temperatura ambiente durante un máximo de 6 horas antes de la administración. Una vez transcurrido este tiempo, la solución preparada de ELOCTA se debe desechar. Protéjala de la luz solar directa. **Administración (inyección intravenosa):** ELOCTA se debe administrar utilizando el equipo de perfusión (E) suministrado en el envase. 1. Abra el envase del equipo de perfusión y retire la cápsula de cierre del extremo del tubo. Acople la jeringa con la solución preparada de ELOCTA al extremo del tubo del equipo de perfusión girando en el sentido de las agujas del reloj. 2. Si es necesario, aplique un torniquete y prepare el lugar de la inyección limpiando bien la piel con la otra toallita con alcohol suministrada en el envase. 3. Extraiga todo el aire del tubo del equipo de perfusión presionando lentamente el vástago del émbolo hacia abajo hasta que el líquido haya alcanzado la aguja del equipo de perfusión. No empuje la solución a través de la aguja. Retire la cubierta protectora de plástico transparente de la aguja. 4. Inserte la aguja del equipo de perfusión en una vena, tal como le ha indicado su médico o enfermero, y retire el torniquete. Si lo prefiere, puede usar una de las tiritas (G) suministradas en el envase para sujetar las alas de plástico de la aguja en posición en el lugar de la inyección. El producto preparado se debe inyectar por vía intravenosa durante varios minutos. Su médico puede modificar la velocidad de inyección recomendada para que le resulte más cómoda. 5. Una vez terminada la inyección y retirada la aguja, debe replegar el protector de la aguja y encajarlo sobre esta. 6. Deseche de forma segura la aguja usada, todo resto de solución no utilizado, la jeringa y el vial vacío en un contenedor de residuos médicos apropiado, ya que estos materiales pueden causar daños a otras personas si no se eliminan adecuadamente. No reutilice el instrumental. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Suecia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/15/1046/001 EU/1/15/1046/002 EU/1/15/1046/003 EU/1/15/1046/004 EU/1/15/1046/005 EU/1/15/1046/006 EU/1/15/1046/007 EU/1/15/1046/008 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2015 Fecha de la última renovación: 19/agosto/2020 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 25/04/2025 **PRESENTACIONES, PVL Y CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL S.N.S.** Envase de 1 vial + 1 jeringa precargada. **ELOCTA 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN:** 709866; **PVL:** 232,76€; **PVP:** 283,67€; **PVP+IVA:** 295,02€. **ELOCTA 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN:** 709877; **PVL:** 465,51€; **PVP:** 516,42€; **PVP+IVA:** 537,08€. **ELOCTA 750 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN:** 726428; **PVL:** 698,26€; **PVP:** 754,17€; **PVP+IVA:** 784,34€. **ELOCTA 1.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN:** 709867; **PVL:** 931,01€; **PVP:** 986,92€; **PVP+IVA:** 1026,40€. **ELOCTA 1.500 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN:** 709868; **PVL:** 1396,52€; **PVP:** 1452,43€; **PVP+IVA:** 1510,53€. **ELOCTA 2.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN:** 709869; **PVL:** 1862,01€; **PVP:** 1917,92€; **PVP+IVA:** 1994,64€. **ELOCTA 3.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN:** 709870; **PVL:** 2793,02€; **PVP:** 2848,93€; **PVP+IVA:** 2962,89€. **ELOCTA 4.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable. CN:** 726429; **PVL:** 3724,04€; **PVP:** 3779,95€; **PVP+IVA:** 3931,15€. Uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de [Medicamentos http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).