

ELOCTATETM

(alfaefmoroctocogue)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

500 UI e 1000 UI

ELOCTATE™

alfaefmoroctocogue

(fator VIII de coagulação recombinante de longa duração)

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) Pó liofilizado para solução injetável – 500 UI: cartucho contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado, 1 seringa preenchida com 3 mL de diluente, 1 adaptador para frasco-ampola, 1 conjunto de infusão, 2 lenços com álcool, 2 curativos e 1 compressa de gaze.

ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) Pó liofilizado para solução injetável – 1000 UI: cartucho contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado, 1 seringa preenchida com 3 mL de diluente, 1 adaptador para frasco-ampola, 1 conjunto de infusão, 2 lenços com álcool, 2 curativos e 1 compressa de gaze.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém:

ELOCTATE	500 UI	1000 UI
alfaefmoroctocogue	500 UI	1000 UI

Cada seringa preenchida de diluente contém:

ELOCTATE	500 UI	1000 UI
água para injetáveis	3 mL	3 mL

Cada frasco-ampola de ELOCTATE é rotulado com seu conteúdo real em unidades internacionais (UI). O produto reconstituído contém os seguintes excipientes: sacarose, cloreto de sódio, histidina, cloreto de cálcio e polissorbato 20. ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) não contém conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1) INDICAÇÕES

ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) é um fator anti-hemofílico (recombinante), proteína de fusão Fc, indicado para adultos e crianças previamente tratados, com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII) para:

- Controle e prevenção de episódios hemorrágicos
- Manejo perioperatório (profilaxia cirúrgica)
- Profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios hemorrágicos.

ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) não é indicado para o tratamento da doença de von Willebrand.

2) RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia do ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) foram avaliadas em dois estudos clínicos multicêntricos, prospectivos e abertos (estudo com adultos e adolescentes e estudo pediátrico) e estão sendo avaliadas em um estudo de extensão em andamento.

O estudo com adultos e adolescentes comparou a eficácia de dois regimes de tratamento profiláticos (individualizado e fixo semanal) ao tratamento episódico (conforme demanda); determinou a eficácia hemostática no tratamento de episódios hemorrágicos; e determinou a eficácia hemostática durante o manejo perioperatório em pacientes que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte. O estudo envolveu um total de 165 pacientes do sexo masculino previamente tratados (PPTs), com hemofilia A grave (<1% de atividade endógena de fator VIII ou uma mutação genética consistente com Hemofilia A grave). Os sujeitos estavam na faixa etária de 12 a 65 anos de idade, incluindo 13 pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade. Dos 165 sujeitos inscritos no estudo, 164 receberam pelo menos uma administração de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) e 163 (98%) foram avaliados em relação à eficácia. Um total de 153 sujeitos (93%) completaram o estudo.

O estudo pediátrico avaliou a eficácia do tratamento profilático individualizado, determinou a eficácia hemostática no tratamento de episódios de sangramento e determinou a eficácia hemostática durante o manejo perioperatório em sujeitos submetidos a procedimentos cirúrgicos. O estudo recrutou um total de 71 pacientes pediátricos do sexo masculino previamente tratados com hemofilia A grave (<1% de atividade de fator VIII de coagulação ou uma mutação genética consistente com hemofilia A grave). Dos 71 pacientes recrutados, 69 receberam pelo menos uma dose de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) e foram avaliados com relação à eficácia. Todos os pacientes apresentavam menos que 12 anos de idade (35 apresentavam 1 a 5 anos de idade e 34 apresentavam 6 a 11 anos de idade).

O estudo de extensão é um estudo de extensão em andamento para avaliar a segurança e eficácia dos regimes de tratamento profilático ou tratamento conforme demanda, assim como a eficácia hemostática durante o manejo perioperatório em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. O estudo recrutou um total de 211 pacientes do sexo masculino previamente tratados (com 2 a 66 anos de idade) com hemofilia A grave que completaram o estudo de adultos e adolescentes ou o estudo pediátrico.

Controle e prevenção de episódios hemorrágicos

No estudo com adultos e adolescentes, um total de 757 episódios de hemorragia em 106 sujeitos foram tratados com ELOCTATE (alfaefmoroctocogue). A maior parte dos episódios hemorrágicos foram espontâneos e localizados nas articulações. A dose mediana por injeção usada para tratar um episódio hemorrágico foi de 27,35 (Intervalo interquartil, IQR 22,73, 32,71) UI/kg. A avaliação da resposta para cada injeção foi registrada pelos sujeitos em 8-12 horas após o tratamento. Uma escala de classificação de 4 pontos, de excelente, boa, moderada e sem resposta, foi utilizada para avaliar a resposta. A eficácia do controle dos episódios hemorrágicos em pacientes ≥ 12 anos de idade é resumida na Tabela 1.

Tabela 1: Resumo da eficácia do ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) no controle de episódios hemorrágicos em pacientes ≥ 12 anos de idade

Novos episódios de hemorragia		(n=757)
Nº de injeções para tratar o episódio hemorrágico	1 injeção	661 (87,3%)
	2 injeções	79 (10,4%)
	≥ 2 injeções	17 (2,2%)
		(n=745)
Resposta à primeira injeção*	Excelente ou boa	78,1%
	Moderada	21,2%
	Sem resposta	0,7%

*Excelente: alívio abrupto da dor e/ou melhora da hemorragia. Bom: alívio definitivo da dor e/ou melhora nos sinais de sangramento, mas possivelmente será necessária mais de uma injeção. Moderado: efeito benéfico provável e necessita mais de uma injeção. Sem resposta: nenhuma melhora ou piora do quadro. Resposta avaliada em um período de aproximadamente 8 a 12 horas após o tratamento.

No estudo pediátrico, um total de 86 episódios de sangramento em 69 pacientes pediátricos foi tratado com ELOCTATE (alfaefmoroctocogue). A avaliação da resposta para cada injeção foi registrada pelos pacientes em 8 a 12 horas pós-tratamento. Uma escala de classificação de 4 pontos, de excelente, boa, moderada e sem resposta, foi utilizada para avaliar a resposta. A eficácia no controle de episódios de sangramentos em pacientes < 12 anos de idade é resumida na Tabela 2.

A eficácia hemostática no tratamento de sangramentos foi classificada como excelente ou boa em 92,6% para todas as injeções passíveis de avaliação.

Tabela 2: Eficácia de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) no controle de hemorragias em pacientes pediátricos <12 anos de idade

		1 a 5 anos (n=35)	6 a 11 anos (n=34)	Total (< 12 anos) (n=69)
Novos episódios de hemorragia		(n=38)	(n=48)	(n=86)
Nº de injeções para tratar o episódio hemorrágico	1 injeção	29 (76,3%)	41 (85,4%)	70 (81,4%)
	2 injeções	7 (18,4%)	3 (6,3%)	10 (11,6%)
	>2 injeções	2 (5,3%)	4 (8,3%)	6 (7,0%)
Dose mediana por injeção (UI/kg) para tratar um episódio hemorrágico (IQR)		51,35 (29,94, 59,52)	48,15 (29,08, 55,97)	49,69 (29,41, 56,82)
Dose mediana total (UI/kg) para tratar um episódio hemorrágico (IQR)		56,40 (29,94, 72,46)	53,49 (29,08, 66,80)	54,90 (29,41, 71,09)
Resposta à primeira injeção*		(n=35)	(n=46)	(n=81)
	Excelente ou boa	32 (91,4%)	43 (93,5%)	75 (92,6%)
	Moderada	3 (8,6%)	1 (2,2%)	4 (4,9%)
	Sem resposta	0 (0,0%)	2 (4,3%)	2 (2,5%)

*Excelente: alívio abrupto da dor e/ou melhora da hemorragia. Bom: alívio definitivo da dor e/ou melhora nos sinais de sangramento, mas possivelmente será necessária mais de uma injeção. Moderado: efeito benéfico provável e necessita mais de uma injeção. Sem resposta: nenhuma melhora ou piora do quadro. Resposta avaliada em um período de aproximadamente 8 a 12 horas após o tratamento.

Manejo perioperatório

– Cirurgias de grande porte

A eficácia hemostática foi avaliada em vinte e duas (22) cirurgias em vinte (20) pacientes do estudo em adultos e adolescentes e do estudo de extensão. Não houve cirurgias de grande porte no estudo pediátrico. A maioria dos sujeitos (95,5%) recebeu uma única dose pré-operatória para manter a hemostase durante a cirurgia. A dose mediana por injeção para manter a hemostase durante a cirurgia foi de 57,4 UI/kg (intervalo de 45-102). No dia da

cirurgia, a maioria dos sujeitos recebeu uma segunda injeção. A dose total no dia da cirurgia variou de 50,8-126,6 UI/kg.

A resposta hemostática foi avaliada pelo investigador utilizando escalas ordinais conforme segue:

Excelente: perda de sangue intra-operatória ou pós-operatória semelhante a (ou menor que) um paciente não hemofílico. Sem necessidade de doses extras de ELOCTATE (alfaefmorotocogue) e os componentes de transfusão sanguínea são semelhantes a um paciente não hemofílico.

Boa: perda de sangue intra-operatória ou pós-operatória ligeiramente maior do que a esperada para um paciente não hemofílico, mas a diferença não foi clinicamente significativa. Perda de sangue intra-operatória de não mais do que 250 mL maior que o esperado para um paciente não hemofílico e sem necessidade de doses extras de ELOCTATE (alfaefmorotocogue) e os componentes de transfusão sanguínea são semelhantes a um paciente não hemofílico.

Moderada: perda de sangue intra-operatória e/ou pós-operatória é maior do que a esperada para um paciente não hemofílico e foi necessário um tratamento adicional. Perda de sangue intra-operatória de 250 a 500 mL maior do que a esperada para a pessoa sem hemofilia ou dose extra de ELOCTATE (morotocog alfa) necessária ou aumento da necessidade de componentes de transfusão sanguínea.

Fraca/nenhuma: hemorragia intra-operatória e/ou pós-operatória significativa, que foi substancialmente maior do que a esperada para um paciente não hemofílico, intervenção necessária, e não foi explicada por um problema cirúrgico/médico que não seja a hemofilia: Perda de sangue intra-operatória >500 mL maior do que para o paciente não hemofílico ou hipotensão inesperada, ou transferência inesperada para uma unidade de terapia intensiva devido ao sangramento, ou necessidade substancialmente maior de componentes de transfusão sanguínea.

Para vinte e duas (22) cirurgias de grande porte em vinte (20) pacientes, a resposta hemostática foi avaliada e classificada como excelente em 19 (86%) cirurgias e boa em 3 (14%) cirurgias.

Tipos de cirurgias avaliadas incluem os principais procedimentos ortopédicos, tais como substituição de articulações (joelho bilateral, bem como cotovelo unilateral, quadril e joelho), fusão do tornozelo e amputação. Outras cirurgias de grande porte incluem apendicectomia, artroscopia, cirurgia da coluna vertebral e correção de hérnia inguinal.

– Cirurgias de pequeno porte

Foi realizada uma avaliação hemostática de 32 cirurgias de pequeno porte em 29 sujeitos de todos os três estudos com uma resposta 100% excelente ou boa.

Profilaxia de rotina

– Estudo em adultos e adolescentes

A eficácia da profilaxia de rotina foi avaliada em relação ao tratamento conforme demanda. Um total de 117 sujeitos recebeu um regime individualizado, duas vezes por semana, que iniciou com 25 UI/kg no primeiro dia, seguido por 50 UI/kg no quarto dia. A dose e o intervalo foram ajustados dentro da faixa de 25-65 UI/kg a cada 3-5 dias para manter os níveis séricos mínimos entre 1% e 3% acima da taxa basal ou maior, conforme indicado clinicamente para prevenir hemorragias. O intervalo mediano de administração foi de 3,5 dias. Entre os 112 sujeitos tratados por pelo menos 6 meses, 111 (99%) atingiram o intervalo de administração de 3 dias ou mais, 39 (35%) atingiram o intervalo de administração de 4 dias ou mais e 33 (29%) atingiram um intervalo de administração de 5 dias ou mais durante os últimos 3 meses do estudo. Vinte e três sujeitos receberam 65 UI/kg de ELOCTATE (alfaefmorocotocog) uma vez por semana por um período mediano de 28 semanas. 23 sujeitos adicionais receberam doses episódicas (conforme demanda) de ELOCTATE (alfaefmorocotocog) para o tratamento de episódios hemorrágicos e estiveram no estudo por um período mediano de 29 semanas. Utilizando um modelo binomial negativo para analisar a taxa anualizada de hemorragia (TAH), houve uma redução estatisticamente significativa de TAH de 92% ($p < 0,001$) para sujeitos no braço de profilaxia individualizada e uma redução estatisticamente significativa de 76% ($p < 0,001$) para sujeitos no braço de profilaxia semanal, comparada com o braço episódico (conforme demanda). Cinquenta e três (53) de 117 (45%) sujeitos não apresentaram episódios hemorrágicos enquanto estavam sob profilaxia individualizada e 4 de 23 (17%) sujeitos não apresentaram episódios hemorrágicos enquanto estavam sob profilaxia semanal.

A taxa anualizada de hemorragia mediana em sujeitos avaliados para eficácia é resumida na Tabela 3.

Tabela 3: Taxa Anualizada de Hemorragia Mediana (IQR)¹ por braço de tratamento com ELOCTATE (alfaefmorocotocog) em pacientes ≥ 12 anos de idade

Episódios hemorrágicos	Profilaxia Individualizada (N=117)		Episódica (sob demanda) (N=23)
TAH Geral	1,6 (0,0; 4,7)		33,6 (21,1; 48,7)
TAH Espontânea	0,00 (0,0; 2,0)		20,2 (12,2; 36,8)
TAH em Articulações	0,00 (0,00; 3,1)		22,8 (15,1; 39,0)

¹ Mediana (intervalo interquartil, 25° e 75° percentis).

– Estudo pediátrico

Sessenta e nove (69) pacientes receberam ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) em um regime de dose profilático individualizado inicial de duas vezes por semana, consistindo em 25 UI/kg no primeiro dia, seguido de 50 UI/kg no quarto dia. A dose pode ser ajustada dentro do intervalo de 25-80 UI/kg com um intervalo mínimo de dosagem de cada 2 dias para manter os níveis séricos mínimos de 1% acima da linha basal ou conforme clinicamente indicado para evitar o sangramento. O intervalo de dosagem mediana foi de 3,49 dias (intervalo interquartil, 3,46 a 3,51 dias) sem diferença no intervalo de dosagem mediana entre as faixas etárias. 89,9% dos indivíduos permaneceram em um intervalo de duas vezes por semana. A dose semanal mediana de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) para pacientes com 1-5 anos de idade foi de 91,63 UI / kg (intervalo interquartil (IQR), 84,72 a 104,56 UI/kg). Para pacientes no grupo de 6 aos 11 anos de idade, a dose semanal mediana foi de 86,88 UI/kg (IQR, 79,12 a 103,08 UI/kg).

Para os pacientes pediátricos, 32 (46,4%) não experimentaram episódios hemorrágicos (18 indivíduos (51,4%) com 1-5 anos de idade e 14 indivíduos (41,2%) com 6 a 11 anos de idade). Uma apresentação das TAHs medianas em pacientes pediátricos passíveis de avaliação com relação à eficácia é resumida na Tabela 4.

Tabela 4: Taxa Anualizada de Hemorragia Mediana (IQR)¹ por braço de tratamento de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) em pacientes pediátricos <12 anos de idade

Episódios hemorrágicos	1-5 Anos (N=35)	6 a 11 Anos (N=34)	Total (<12 Anos) (N=69)
TAH Geral	0,0	2,0	2,0
	(0,0; 4,0)	(0,0; 4,0)	(0,0; 4,0)
TAH Espontânea	0,0	0,0	0,0
	(0,0; 0,0)	(0,0; 0,0)	(0,0; 0,0)
TAH em Articulações	0,0	0,0	0,0
	(0,0; 1,9)	(0,0; 2,0)	(0,0; 2,0)

¹ Mediana (intervalo interquartil, 25° e 75° percentis).

Referência Bibliográfica:

Mahlangu, J., Powell, J.S., Ragni, M.V. e cols. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*;123(3): 317-325, 2014.

Young, G., Mahlangu, J., Kulkarni, R. e cols. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*;13(6):967-977, 2015.

3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O fator VIII recombinante com deleção do domínio B, proteína de fusão Fc (alfaefmorotocogue) é o princípio ativo de ELOCTATE. Alfaefmorotocogue é uma proteína recombinante que consiste de um análogo do fator VIII de coagulação humano com deleção do domínio B, ligado covalentemente à sequência do domínio Fc da imunoglobulina humana G₁ (IgG₁). A porção do fator VIII da molécula tem uma cadeia pesada de 90 kDa e uma cadeia leve de 80 kDa (semelhante ao fator VIII endógeno), que são ligadas por 14 (de 908) aminoácidos do domínio B central. A porção do fator VIII possui modificações pós-traducionais comparáveis ao fator VIII de coagulação endógeno. O domínio Fc da molécula contém as regiões dobradiça, CH2 e CH3 da IgG₁. Alfaefmorotocogue contém 1890 aminoácidos com um peso molecular aparente de 220 kDa. A maior parte das proteínas expressas é proteoliticamente processada em uma molécula de duas cadeias, entretanto ELOCTATE (alfaefmorotocogue) também pode conter até 39% de uma forma não processada de cadeia simples. Ambas as moléculas apresentaram atividade comparável ao fator VIII.

Alfaefmorotocogue é produzido por tecnologia de DNA recombinante a partir de uma linhagem celular de rim embrionário humano (HEK), que foi extensivamente caracterizada. A linhagem celular HEK expressa alfaefmorotocogue em um meio de cultura definido, que não contém quaisquer proteínas derivadas de fontes animais ou humanas. Alfaefmorotocogue é purificado através de uma série de etapas cromatográficas, incluindo captura por afinidade com um fragmento de anticorpo, recombinante, de cadeia simples, produzido em um sistema de expressão em levedura. Proteínas animais ou humanas não são empregadas nos processos de purificação ou formulação. O processo de produção também incorpora duas etapas dedicadas de depuração viral – uma etapa de tratamento com detergente para inativação e uma etapa de filtração de 15 nm para remoção de vírus.

Mecanismo de ação

ELOCTATE (alfaefmorotocogue) é uma proteína de fusão recombinante que substitui temporariamente o fator VIII de coagulação ausente, necessário para hemostasia efetiva. ELOCTATE (alfaefmorotocogue) contém a região Fc da imunoglobulina humana G₁ (IgG₁), que se liga ao receptor Fc neonatal (FcRn). FcRn é parte de uma via que ocorre naturalmente e atrasa a degradação lisossômica de imunoglobulinas por colocá-las novamente na circulação, prolongando sua meia-vida no plasma.

Farmacodinâmica

Hemofilia A é um distúrbio hemorrágico caracterizado pela deficiência do fator VIII de coagulação funcional, resultando em um tempo prolongado de coagulação plasmática do paciente, conforme mensurado pelo teste de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). O tratamento com ELOCTATE (alfaefmorotocogue) normaliza o TTPA ao longo do período de dosagem efetivo.

Farmacocinética

A farmacocinética do ELOCTATE (alfaefmorocotocog) foi avaliada em 28 sujeitos após 10 minutos de infusão intravenosa de uma dose única de 50 UI/kg. Os parâmetros farmacocinéticos foram baseados na atividade plasmática de fator VIII, mensurada pelo teste de coagulação de um estágio. O perfil de farmacocinética obtido na semana 14, após administrações repetidas, foi comparável ao perfil obtido após a primeira dose. Os dados de farmacocinética demonstraram que ELOCTATE (alfaefmorocotocog) tem uma meia-vida de circulação prolongada. O tempo para 1% foi de 5,10 dias (IC 95%: 4,54, 5,66). A meia-vida terminal plasmática de ELOCTATE (alfaefmorocotocog) quando comparada a um fator recombinante VIII comercial (alfaocotocog) foi 1,5 vezes mais longa.

Farmacocinética de Crianças e Adolescentes

Os parâmetros farmacocinéticos de ELOCTATE (alfaefmorocotocog) foram determinados para adolescentes (idade de 12 a 17 anos) em um estudo em adultos e adolescentes e para crianças (idade de 1 a 5 anos e 6 a 11 anos) no estudo pediátrico. A Tabela 5 apresenta os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir dos dados pediátricos de 65 indivíduos, com menos de 18 anos de idade, após receber uma única dose de 50 UI/kg.

Em comparação com adultos e adolescentes, a depuração ajustada de acordo com o peso corporal foi 75% maior em crianças com idade de 1 a 5 anos de idade. Estes resultados indicam a necessidade de ajuste de dose em crianças de 1 a 5 anos de idade (Ver “Uso pediátrico” no item “5. Advertências e Precauções”).

A avaliação da farmacocinética de pacientes pediátricos, com idade entre 6 e 17 anos, demonstrou que seus perfis farmacocinéticos e médias aritméticas dos parâmetros farmacocinéticos são semelhantes aos dos adultos. Portanto, para pacientes com 6 anos de idade ou mais, o ajuste da dose com base na idade não é necessário (Ver “Uso pediátrico” no item “5. Advertências e Precauções”).

Tabela 5: Comparação dos Parâmetros Farmacocinéticos de ELOCTATE (alfaefmorocotocog) por idade

Parâmetros Farmacocinéticos ¹	Estudo Pediátrico		Estudo em Adultos e Adolescentes	
	1 a 5 anos de idade	6 a 11 anos de idade	12 a 17 anos de idade	Adultos ²
	N=23	N=31	N=11	N=28
C_{max} (UI/dL)	96,0 (90,0; 102)	122 (104; 140)	98,0 (84,9; 111)	109 (102; 116)
Recuperação 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)
AUC/Dose (UI*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	14,9	16,4	19,7

	(11,2; 14,1)	(12,0; 17,8)	(14,1; 18,6)	(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)
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)

¹ Parâmetros Farmacocinéticos são apresentados em Média Aritmética (IC 95%)

² A análise incluiu dois pacientes adolescentes (15 e 16 anos de idade)

Abreviações: IC= intervalo de confiança; AUC = área sob a curva do tempo de atividade de fator VIII; $t_{1/2}$ = tempo de meia-vida terminal; MRT= tempo de residência médio; CL= depuração (clearance) ajustado conforme peso corporal; V_{ss}= Volume de distribuição ajustado por peso corporal no estado de equilíbrio.

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

Não foram conduzidos estudos de longa duração em animais para investigar os efeitos carcinogênicos de ELOCTATE (alfaefmorotocogue). Não foram realizados testes in vitro e in vivo para investigar a mutagenicidade ou os efeitos de ELOCTATE (alfaefmorotocogue) na fertilidade.

4) CONTRAINDICAÇÕES

ELOCTATE (alfaefmorotocogue) é contraindicado a pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade com risco de morte quando expostos ao ELOCTATE (alfaefmorotocogue) ou a outros componentes do produto (Ver “Composição”).

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade foram reportadas com o uso de ELOCTATE (alfaefmorotocogue). Reações tipo alérgicas incluindo anafilaxia foram reportadas com produtos de reposição do fator VIII. Sinais precoces de reações que podem progredir para anafilaxia incluem angioedema, sensação de aperto no peito, dispneia, sibilo, urticária e prurido. A administração de ELOCTATE (alfaefmorotocogue) deve ser imediatamente descontinuada e um tratamento apropriado deve ser iniciado se ocorrerem reações de hipersensibilidade.

Anticorpos Neutralizantes (Inibidores)

A formação de inibidores ao Fator VIII foi relatada após a administração de ELOCTATE (alfaefmorotocogue), incluindo em pacientes não previamente tratados. Pacientes em uso de ELOCTATE (alfaefmorotocogue) devem ser monitorados para verificar o desenvolvimento

de inibidores de fator VIII por meio de observações clínicas e testes laboratoriais apropriados. Se o nível de fator VIII no plasma não aumentar como esperado ou se a hemorragia não estiver controlada após a administração de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue), deve-se suspeitar da presença de inibidores (anticorpo neutralizante) (ver “Testes de Monitoramento Laboratorial”).

Testes de Monitoramento Laboratorial

- Monitorar atividade de fator VIII plasmático por meio de um teste validado (por exemplo, teste de coagulação de um estágio), para confirmar que os níveis adequados de fator VIII foram atingidos e mantidos (ver item “8. Posologia e Modo de usar”).
- Monitorar o desenvolvimento de inibidores de fator VIII. Realizar um ensaio de inibidor de Bethesda se os níveis plasmáticos de fator VIII não forem atingidos ou se a hemorragia não estiver controlada com a dose prevista de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue). Utilizar as unidades Bethesda (UB) para relatar os níveis de inibidor.

Gravidez

Categoria de risco na Gravidez: C.

Resumo de risco

Não há estudos sobre o uso de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento.

Estudos de reprodução em animais e de toxicidade de desenvolvimento não foram conduzidos com ELOCTATE (alfaefmoroctocogue). Em um estudo de transferência placentária, ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) foi detectado em amostras de sangue fetal murino em aproximadamente 1% dos níveis de sangue materno (intervalo, 0,2% a 1,9%), 3 a 4 horas após a administração de camundongos fêmeas prenhas com 260 a 650 vezes a dose clínica de 20 a 50 UI/kg de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue).

Não se sabe se ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Se ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) for claramente necessário para tratar uma mulher grávida, aconselhar a paciente que os riscos para a mãe e para o feto são desconhecidos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Resumo de risco

Não há informações com relação à presença de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) no leite materno, seus efeitos no lactente, ou seus efeitos na produção de leite. Os benefícios no

desenvolvimento e na saúde do lactente devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe por ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) e quaisquer efeitos adversos potenciais de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) no lactente ou da condição materna subjacente.

Uso pediátrico

Estudos de segurança e eficácia em crianças foram realizados em 82 pacientes pediátricos, previamente tratados, com menos de 18 anos de idade, que receberam pelo menos uma dose de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) como parte da profilaxia de rotina, tratamento conforme demanda de episódios hemorrágicos ou manejo perioperatório. Pacientes adolescentes foram recrutados no ensaio de segurança e eficácia de adultos e adolescentes e pacientes <12 anos foram recrutados em um ensaio pediátrico.

Os dados de farmacocinética de um estudo pediátrico de 54 pacientes passíveis de avaliação com <12 anos de idade demonstraram que nenhum ajuste de dose foi necessário para pacientes com ≥ 6 anos de idade. Crianças com 1 a 5 anos de idade apresentaram menor tempo de meia-vida e maior depuração (ajustado por peso corporal), portanto, pode ser necessária uma dose maior ou mais frequente nessa faixa etária (ver “Farmacocinética” no item “3. Características Farmacológicas”).

Uso em idosos

Estudos clínicos de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) não incluíram número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se esta população apresenta resposta diferente de pacientes mais jovens.

Insuficiência renal

O uso de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) não foi avaliado em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos específicos de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) em pacientes com insuficiência hepática

Pacientes não previamente tratados

A segurança e a eficácia de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) não foram estabelecidas em pacientes não previamente tratados.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar (sacarose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há interações medicamentosas conhecidas relatadas para ELOCTATE (alfaefmoroctocogue). Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa.

7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar para evitar o risco de danificar a seringa preenchida com diluente. O produto deve ser armazenado na embalagem original para protegê-lo da luz.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue).

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

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

ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) apresenta-se como um pó liofilizado branco a esbranquiçado, estéril, apirogênico, isento de conservantes, para reconstituição com o diluente fornecido, para administração intravenosa.

Após reconstituição (mistura com o diluente):

- **Não utilizar ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) se a solução reconstituída não estiver límpida a levemente opalescente e incolor.**
- **Não utilizar ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) se a solução reconstituída conter partículas visíveis ou estiver turva.**
- **Utilizar o produto reconstituído o mais rapidamente possível.**
- **A solução reconstituída pode ser armazenada em temperatura ambiente, não excedendo 30°C, por até 3 horas. Proteger o produto reconstituído da incidência direta de raios de sol. Descartar qualquer produto não utilizado dentro de 3 horas após a reconstituição. Não refrigerar após reconstituição.**

Após preparo (reconstituição), manter à temperatura ambiente (até 30°C) por até 3 horas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8) POSOLOGIA E MODO DE USAR

Apenas para uso intravenoso após reconstituição.

Dose

- A dosagem e a duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de fator VIII de coagulação, da localização e extensão da hemorragia e da condição clínica do paciente. O monitoramento cuidadoso da terapia de reposição é necessário em casos de cirurgia de grande porte ou episódios hemorrágicos com risco de morte.
- Cada rótulo de cada frasco-ampola de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) indica a potência do fator VIII em unidades internacionais (UI). Uma UI corresponde à atividade de fator VIII contida em um mL de plasma humano normal.
- A atribuição da potência é determinada utilizando um ensaio de substrato cromogênico. Um estudo de campo¹ indicou que os níveis plasmáticos de fator VIII podem ser monitorados com o ensaio de substrato cromogênico ou teste de coagulação de um estágio.
- O cálculo da dose requerida de fator VIII é baseado na constatação empírica que 1 UI de fator VIII por kg de peso corporal eleva o nível de fator VIII plasmático em 2 UI/dL. O aumento esperado do pico de nível de fator VIII in vivo, expresso como UI/dL (ou % do normal), é estimado utilizando a seguinte fórmula:

Aumento estimado de fator VIII (UI/dL ou % do normal) = [Dose Total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

A dose para atingir o aumento do pico in vivo desejado no nível de fator VIII pode ser calculada com a seguinte fórmula:

Dose (UI) = peso corporal (kg) x Aumento de fator VIII desejado (UI/dL ou % do normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- A farmacocinética e respostas clínicas dos pacientes podem variar (por exemplo, meia-vida, recuperação in vivo). A dose e frequência de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) devem ser baseadas na resposta clínica individual.
- O ajuste de dose pode ser necessário em pacientes pediátricos abaixo dos seis anos de idade (ver “Uso pediátrico” no item “5. Advertências e Precauções”). Para pacientes com seis anos de idade ou mais, o ajuste de dose geralmente não é necessário.

Referência:

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

Controle e Prevenção de Episódios Hemorrágicos

Um guia para posologia de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) para o controle e prevenção de episódios hemorrágicos é fornecido na Tabela 6. Deve-se levar em consideração a manutenção da atividade do fator VIII em valor igual ou acima do intervalo pretendido.

Tabela 6: Posologia para controle e prevenção de episódios hemorrágicos

Tipo de Hemorragia	Nível de fator VIII necessário (UI/dL ou % do normal)	Dose (UI/kg)	Frequência de Administração (horas)	Duração da Terapia (dias)
Leve ou moderada Articulações, músculo superficial/sem comprometimento neurovascular (exceto iliopsoas), laceração profunda e renal, tecidos moles superficiais e membranas mucosas.	40-60	20-30	Repetir a cada 24-48 horas (12 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos de idade)	Até que o episódio hemorrágico seja resolvido
Grave Hemorragia com risco de morte ou perda de membros, ilipsoas e músculo profundo com dano neurovascular, retroperitônio, intracraniana ou gastrointestinal	80-100	40-50	Repetir a cada 12-24 horas (8 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos de idade)	Até que o episódio hemorrágico seja resolvido (aproximadamente 7-10 dias)

Controle Perioperatório

Um guia para posologia de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) durante cirurgias (manejo perioperatório) é fornecido na Tabela 7. Deve-se levar em consideração a manutenção da atividade do fator VIII em valor igual ou acima do intervalo pretendido.

Tabela 7: Posologia para Manejo Perioperatório

Tipo de Cirurgia	Nível de fator VIII Necessário (UI/dL ou % do normal)	Dose (UI/kg)	Frequência de Administração (horas)	Duração da Terapia (dias)
Menor	50-80	25-40	Repetir a cada 24	Pelo menos 1

Extração dentária simples			horas (12-24 horas para pacientes com menos de 6 anos de idade)	dia até a recuperação do paciente
Maior Intracraniana, intra-abdominal ou cirurgia de artroplastia	80-120 (pré e pós operatório)	Pré-operatório: 40-60 Repetição: 40-50	Dose pré-operatória de 40 a 60 UI/kg seguida de repetição da dose de 40-50 UI/kg após 8-24 horas (6 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos de idade) e então a cada 24 horas para manter a atividade de fator VIII dentro do intervalo pretendido	Até a recuperação adequada da lesão e então continuar a terapia por pelo menos 7 dias para manter a atividade de fator VIII dentro do intervalo pretendido

Profilaxia de Rotina

- O regime inicial recomendado é de 50 UI/kg de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue), administrado a cada 4 dias. Ajustar o regime com base na resposta do paciente com dosagem na faixa de 25-65 UI/kg em intervalos de 3-5 dias.
- Para crianças <6 anos de idade, o regime inicial recomendado é de 50 UI/kg de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) administrado duas vezes por semana. Ajustar o regime com base na resposta do paciente, com administração na faixa de 25-65 UI/kg, em intervalos de 3-5 dias. Doses mais frequentes ou maiores até 80 UI/kg podem ser necessárias (ver “Farmacocinética” no item “3. Características Farmacológicas”).

Instruções de Uso

Ler as instruções de uso antes de iniciar o uso de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) e a cada vez que adquirir um novo produto. Pode haver novas informações. Esta informação não substitui a discussão com o profissional de saúde sobre suas condições médicas ou seu tratamento.

O profissional de saúde deve demonstrar como reconstituir e administrar ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) ao paciente ou seu cuidador na primeira vez em que ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) for utilizado.

Verificar o prazo de validade no kit de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue).

Não utilizar o produto além de seu prazo de validade.

Deixar o frasco-ampola de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) e o diluente atingirem temperatura ambiente.

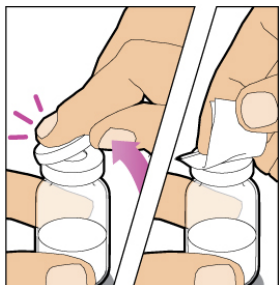
Não utilizar fontes de aquecimento externas, tais como colocar o frasco-ampola e/ou diluente em água quente.

Procurar uma superfície de trabalho limpa, plana e reunir todo o material que será necessário para reconstituir e administrar ELOCTATE (alfaefmoroctocogue).

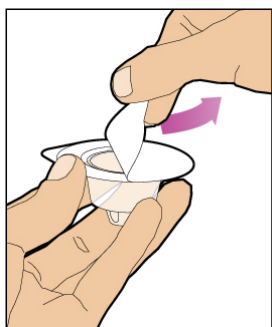
Lavar as mãos com água e sabão. Deve-se utilizar uma técnica asséptica (limpa e livre de bactérias) durante o procedimento.

Reconstituição

1. Remover a tampa de plástico do frasco-ampola de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue). Limpar a tampa de borracha do frasco-ampola com um lenço embebido com álcool e deixar a tampa de borracha secar. Após a limpeza, **não** tocar a tampa de borracha com suas mãos ou permitir que a tampa toque outra superfície.



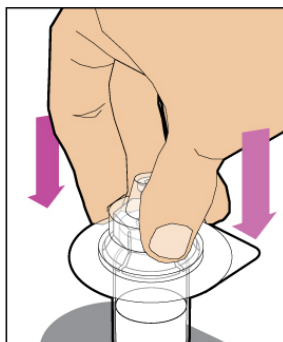
2. Remover completamente o verso da embalagem do adaptador para frasco-ampola pela remoção da cobertura da embalagem. **Não** remover o adaptador para frasco-ampola da embalagem e não tocar no interior da embalagem do adaptador.



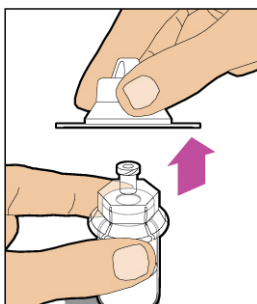
3. Manter o frasco-ampola sobre uma superfície plana. Segurar a embalagem do adaptador para frasco-ampola com uma mão e, utilizando a outra mão, colocar o adaptador sobre o frasco-ampola.

A ponta do adaptador deve ser colocada diretamente acima do centro da tampa de borracha.

Empurrar o adaptador para frasco-ampola para baixo até que a ponta perfure o centro da tampa do frasco-ampola e esteja completamente inserida.



4. Levantar a embalagem do adaptador para frasco-ampola e descartar a embalagem de cobertura.

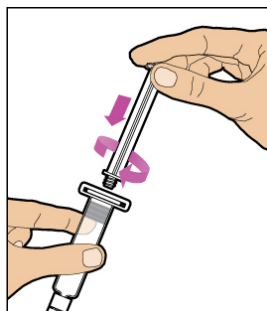


5. **Utilizar somente** a seringa de diluente fornecida na embalagem para reconstituir o produto.

Segurar o êmbolo pelo disco circular.

Colocar a ponta da haste do êmbolo na extremidade da seringa.

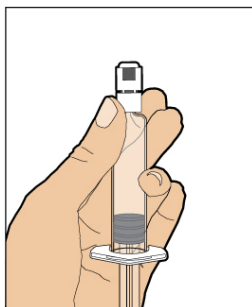
Girar no sentido horário até que esteja bem conectado.



6. Com uma mão, segurar a seringa do diluente abaixo da tampa, com a tampa virada para cima.

Certifique-se que esteja utilizando a seringa de diluente pela parte estriada diretamente abaixo da tampa.

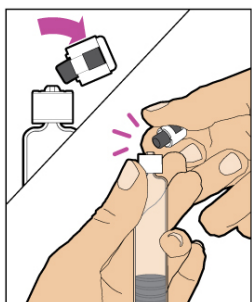
Não usar caso a tampa tenha sido removida ou não estiver bem conectada.



7. Com a outra mão, segurar a tampa e dobrá-la em um ângulo de 90° até que a tampa seja rompida.

Após a tampa se romper, você verá a ponta de vidro da seringa.

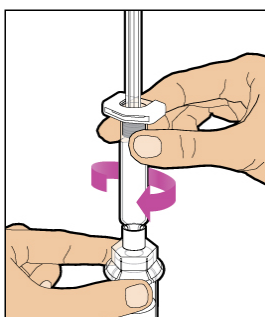
Não tocar a ponta de vidro da seringa ou o interior da tampa.



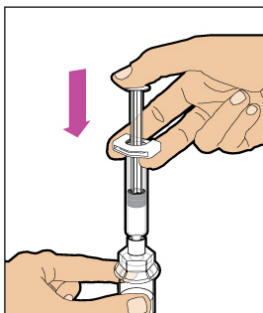
8. Certifique-se que o frasco-ampola esteja sobre uma superfície plana.

Inserir a ponta da seringa na abertura do adaptador.

Girar a seringa no sentido horário até que esteja firmemente conectada ao adaptador.



9. Pressionar lentamente o êmbolo para injetar todo o diluente no frasco-ampola. O êmbolo pode subir um pouco após este processo. Isto é normal.



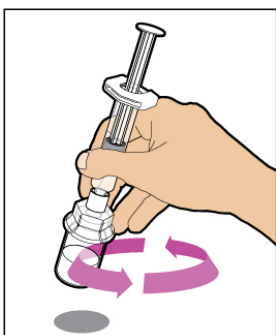
10. Com a seringa ainda conectada ao adaptador, agitar suavemente o frasco-ampola até que o produto esteja completamente dissolvido.

A solução final reconstituída deve ser límpida a levemente opalescente e incolor.

Não agitar.

Não utilizar ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) reconstituído se a solução contiver partículas visíveis ou estiver turva.

Se você estiver utilizando mais de um frasco-ampola, interromper a preparação nesta etapa e proceder conforme as instruções para combinação de dois ou mais frascos-ampola de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue).

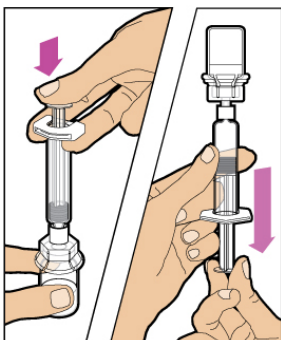


11. Certifique-se que o êmbolo esteja completamente pressionado.

Inverter o frasco-ampola de cabeça para baixo.

Puxar lentamente o êmbolo para aspirar a solução para dentro da seringa.

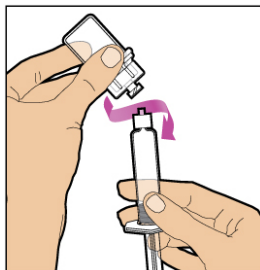
Tenha cuidado para não puxar o êmbolo completamente para fora da seringa.



12. Retirar cuidadosamente a seringa do adaptador para frasco-ampola e descartar o frasco-ampola com o adaptador ainda conectado.

Não tocar a ponta da seringa ou o interior da tampa.

ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) reconstituído deve ser administrado o mais rápido possível.



Combinação de dois ou mais frascos-ampola (“Pooling”)

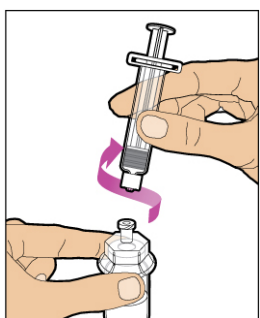
“Pooling” é o processo de combinação de dois ou mais frascos-ampola em uma seringa maior (não na seringa de diluente) antes da administração intravenosa.

Para combinar dois ou mais frascos-ampola de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue), após a etapa 10 acima, seguir os seguintes passos descritos abaixo.

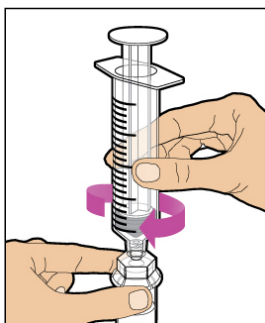
Certifique-se que o adaptador para frasco-ampola seja mantido conectado ao frasco-ampola, uma vez que este será necessário para conectar a seringa maior do tipo luer lock.

Não remover a seringa do diluente ou a seringa maior do tipo luer lock até que esteja pronto para conectar a seringa maior do tipo luer lock ao próximo frasco-ampola (com o adaptador para frasco-ampola conectado).

1. Remover a seringa de diluente do adaptador para frasco-ampola girando no sentido anti-horário até que esteja completamente desconectada.



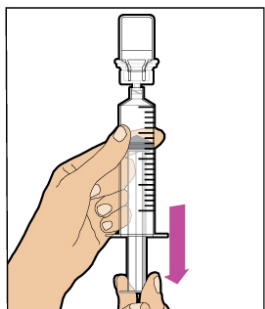
2. Conectar a seringa maior do tipo luer lock separada, girando sentido horário até que esteja firmemente conectada.



3. Puxar a haste do êmbolo lentamente para aspirar a solução para dentro da seringa.

Repetir este procedimento com cada frasco-ampola que será utilizado.

Após reunir a dose necessária, proceder à administração utilizando a seringa maior do tipo luer lock.



Administração

Somente para injeção intravenosa

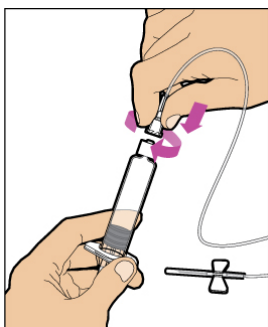
ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) é administrado por infusão intravenosa após reconstituição do produto em pó com o diluente.

O profissional de saúde deve ensinar como infundir ELOCTATE (alfaefmoroctocogue). Uma vez ensinada a auto-infusão, você pode seguir estas instruções.

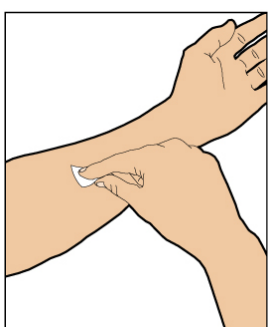
Não administrar ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) reconstituído se este contiver material particulado, apresentar descoloração, ou se estiver turvo.

1. Conectar a seringa à extremidade do tubo do conjunto de infusão girando no sentido horário até que esteja firmemente conectado.

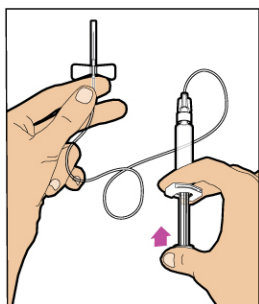
Não administrar ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) reconstituído no mesmo tubo ou recipiente com outros medicamentos.



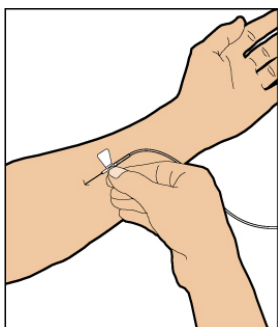
2. Aplicar um torniquete e limpar a área da pele onde será realizada a infusão, utilizando um lenço com álcool.



3. Empurrar o êmbolo até que todo o ar seja retirado da seringa e ELOCTATE (alfaefmorotocogue) tenha atingido o final do tubo do conjunto de infusão.
Não forçar ELOCTATE (alfaefmorotocogue) através da agulha.



4. Remover a tampa de proteção da agulha do tubo do conjunto de infusão.
Inserir a agulha do conjunto de infusão na veia.
Remover o torniquete.
Sempre verificar se a agulha está inserida adequadamente quando realizar a administração intravenosa.

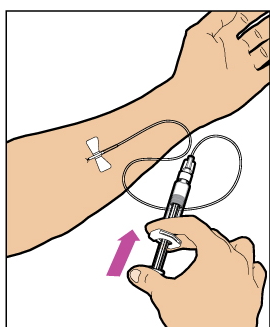


5. Pressionar lentamente o êmbolo na seringa para administrar ELOCTATE (alfaefmoroctocogue).

ELOCTATE (alfaefmoroctocogue) deve ser injetado intravenosamente ao longo de vários minutos.

A taxa de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do paciente.

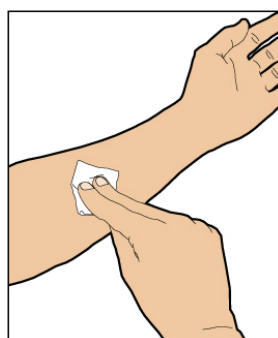
A pequena quantidade de produto remanescente no conjunto de infusão não afetará o tratamento.



6. Após a infusão de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue), remover o conjunto de infusão e utilizar uma compressa de gaze estéril para pressionar o local da infusão durante vários minutos.

Aplicar um curativo se necessário.

Após a infusão de ELOCTATE (alfaefmoroctocogue), remover e descartar qualquer solução medicamentosa não utilizada, frasco(s)-ampola vazio(s) e quaisquer outros acessórios médicos utilizados em um recipiente de descarte apropriado.



9) REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes (incidência >0,5% dos sujeitos) relatadas nos ensaios clínicos foram artralgia, mal-estar, mialgia, dor de cabeça e erupção cutânea (rash).

Experiência em Ensaios Clínicos

Uma vez que os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

ELOCTATE (alfaefmorocotocogue) foi avaliado em 233 pacientes em dois estudos completos e um estudo de extensão em andamento em pacientes previamente tratados (PPTs) com hemofilia A grave (<1% de atividade endógena de fator VIII ou uma mutação genética compatível com Hemofilia A grave) que receberam pelo menos uma dose de ELOCTATE (alfaefmorocotocogue) como parte da profilaxia de rotina, tratamento de episódios hemorrágicos conforme demanda ou manejo perioperatório. Sessenta e nove (29,6%) eram pacientes pediátricos <12 anos de idade, 13 (5,6%) eram adolescentes (12 a <18 anos de idade) e 151 (64,8%) eram adultos (18 anos de idade ou mais). Houve 136 pacientes tratados durante pelo menos 104 semanas. O número total de dias de exposição foi 34.746 com uma mediana de 129 (intervalo 1-326) dias de exposição por paciente. Os pacientes receberam um total de 35.248 injeções com uma mediana de 136 injeções de ELOCTATE (alfaefmorocotocogue) (intervalo 1-328) por paciente.

Foram relatadas reações adversas por 11 de 233 sujeitos (4,7%) tratados com profilaxia de rotina ou terapia episódica (sob demanda). Não foram observadas diferenças específicas por idade nas reações adversas em pacientes pediátricos e adultos. A Tabela 8 resume as reações adversas mais frequentes. Reações adversas adicionais, cada uma ocorrendo em um único paciente (incidência incomum de 0,4%), incluem tonturas, disgeusia, bradicardia, hipertensão, fogacho, angiopatia (termo do investigador: dor vascular após a injeção do medicamento em estudo), tosse, dor abdominal inferior, dor nas costas, inchaço das articulações, dor no peito, sensação de frio, sensação de calor e hipotensão durante o procedimento. Dois sujeitos foram retirados do estudo devido a reações adversas de erupção cutânea (rash) e artralgia. Nos estudos, não foram detectados inibidores e nenhum evento de anafilaxia foi relatado.

Tabela 8: Reações Adversas Relatadas para ELOCTATE (alfaefmorocotocogue) (N= 233)

Classificação de Sistemas de Órgãos MedDRA*	Termo MedDRA preferido	Número de Sujeitos n (%)	Categoria de frequência
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	2 (0,9)	Incomum (infrequente)
Distúrbios de pele e de	Erupção cutânea	2 (0,9)	Incomum

tecido subcutâneo	(rash)		(infrequente)
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia Mialgia	2 (0,9) 2 (0,9)	Incomum (infrequente)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Mal-estar	2 (0,9)	Incomum (infrequente)

*MedDRA versão 15.0.

Imunogenicidade

Os sujeitos do estudo clínico (pacientes previamente tratados) foram monitorados em busca de anticorpos neutralizantes do fator VIII. Nenhum sujeito desenvolveu anticorpos neutralizantes, confirmados, ao fator VIII. Um sujeito de 25 anos de idade apresentou anticorpo neutralizante, positivo e temporário de 0,73 BU na 14ª semana, que não foi confirmado em teste de repetição 18 dias depois e posteriormente.

A detecção de anticorpos que são reativos ao fator VIII é altamente dependente de muitos fatores, incluindo: a sensibilidade e especificidade do ensaio, manuseio da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doenças subjacentes. Portanto, a comparação da incidência de anticorpos para ELOCTATE (alfaefmorotocogue) pode induzir a um erro com relação à incidência de anticorpos para outros produtos.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram identificadas durante o uso de ELOCTATE (alfaefmorotocogue) após aprovação. Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: desenvolvimento de inibidores do fator VIII.

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10) SUPERDOSE

Não foram relatados sintomas de superdose.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1300.1199

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado e envasado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemanha

Embalado por:

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS - Hillerød, Dinamarca

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB280517

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/10/2018.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/10/2018	Gerado no momento do peticionamento	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS: 5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9) REAÇÕES ADVERSAS VP: 4) O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8) QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	500 UI PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS + 1 SER PREENC DIL X 3 ML + 1 ADAPT + 1 CONJ INFUS + 2 LENÇOS + 2 CURATIVOS + 1 GAZE 1000 UI PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS + 1 SER PREENC DIL X 3 ML + 1 ADAPT + 1 CONJ INFUS + 2 LENÇOS + 2 CURATIVOS + 1 GAZE
29/10/2018	1040642/18-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431189/18-2	11201 PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	30/07/2018	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	500 UI PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS + 1 SER PREENC DIL X 3 ML + 1 ADAPT + 1 CONJ INFUS + 2 LENÇOS + 2 CURATIVOS + 1 GAZE 1000 UI PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS + 1 SER PREENC DIL X 3 ML + 1 ADAPT + 1 CONJ INFUS + 2 LENÇOS + 2 CURATIVOS + 1 GAZE