República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4866-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Julio de 2021

Referencia: 1-47-1110-739-15-2

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-739-15-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (T.O. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto ELOCTATE/ Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto en la Disposición ANMAT N° 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto ELOCTATE para la indicación solicitada.

Que asimismo las áreas técnicas intervinientes sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante esta Administración a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el

producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto. 6) Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar la autorización efectiva de comercialización del producto notificando a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente, 7) A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada precedentemente BIOGEN ARGENTINA S.R.L. deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante el iname.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico, corresponde incluir el producto ELOCTATE / Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC, dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y sus complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ELOCTATE y nombre genérico Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por BIOGEN ARGENTINA S.R.L., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo de la presente disposición.

ARTICULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente disposición.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF-2019-110276906-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2019-110276802-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-110276670-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7º.- En los prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.– Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 9º.– A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, BIOGEN ARGENTINA S.R.L. deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante el INAME

ARTÍCULO 10°.– Establécese que la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 11°.– Hágase saber a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 12.- Hágase saber a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 13.- Hágase saber a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 14. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y sus complementarias.

ARTÍCULO 15.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas

notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos mencionados y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOGEN ARGENTINA S.R.L.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ELOCTATE.

Nombre Genérico (IFA/s): Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.

Concentración: 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable intravenosa.

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	250	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO	5,4	

DIHIDRATO		
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	500	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**

Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	750	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	1000	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%

CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	1500	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	2000	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	3000	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de**	**Unidad de medida**

	forma farmacéutica	
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico.

Envase Primario: Vial de vidrio tipo I conteniendo Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC y jeringa prellenada conteniendo 3 ml de agua estéril para inyección.

Presentación: Envases conteniendo 1 kit que contiene un vial de un solo uso, una jeringa prellenada con 3 ml de agua estéril para inyección y 1 adaptador del vial estéril.

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES.

Condiciones de conservación: Conservar en refrigeración a temperatura de 2ºC a 8ºC. ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30ºC durante un periodo de hasta 6 mese, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el viral). La fecha en la cual ELOCTATE es retirado de la refrigeración deberá registrarse en la caja en el área indicada. No coloque el producto nuevamente en refrigeración después de que haya alcanzado la temperatura ambiente. El congelamiento debe evitarse para prevenir daño a la jeringa prellenada del diluyente.

Los viales de ELOCTATE deben ser protegidos de la luz.

Después de la reconstitución.

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30ºC durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

No utilice ELOCTATE si la solución reconstituida no es transparente o ligeramente opalescente o incolora.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:

Factor Antihemofilico (recombinante), de larga duración indicado en adultos y niños con Hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII) para:

- Control y prevención de episodios de hemorragia.
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos.
- Manejo perioperatorio (profilaxis quirúrgica).
- No está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.
- No obstante, en el proyecto de prospecto presentado se indica NO estar indicado en el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S:

- BIOGEN INC. 5000 Davis Drive, Research Triangle Park CN, Estados Unidos. Elaboracion del ingrediente activo farmacéutico.
- VETTER PHARMA-FERTINGUNG GmbH &Co. KG. Mooswiesen 2 Ravensbrurg Baden- Wurttemberg, Alemania.
- BIOGEN DENMARK MANUFACTURUNG ApS. Biogen Alle 1, Dinamarca. Etiquetado y Acondicionamiento.
- RECHON LIFE SCIENCE AB SOLDATTORPVAGEN- LIamhamn Suecia. Elaboración del producto terminado.
- GENZYME IRELAND LIMITED- OLD KILMEADEN Road IDA Industrial Park- Waterford Irlanda.
- VETTER PHARMA-FERTIGUNG GmbH & Co. KG. Eisenbahnstrasse 2-4 Alemania.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- BIOGEN ARGENTINA S.R.L. Av. Castañares 3222, CABA. (Control de Calidad).

Expediente N° 1-47-1110-739-15-2

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.07.05 15:16:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.05 15:16:55 -03:00

Biogen

PROYECTO DE ROTULO

ELOCTATE™

[Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante)]

250 UI

Polvo Liofilizado pára Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial del producto reconstituido contiene:

Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante) 250 UI. Excipientes: Sacarosa; Cloruro de Sodio; L-Histidina; Cloruro de Calcio Dihidrato; Polisorbato 20.

Cada jeringa pre-llenada de diluyente contiene: Agua Estéril c.s.p. 3 ml.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

ELOCTATE se presenta en un kit que contiene un vial de un solo uso en la concentración nominal de 250 UI, una jeringa pre-llenada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador del vial estéril (dispositivo de reconstitución).

CONSERVACIÓN

Antes de la Reconstitución

ELOCTATE debe ser refrigerado (2° C a 8° C [36° F a 46° F] en la forma de polvo.

ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30° C [86° F] durante un período de hasta 6 meses, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el vial.

Después de la Reconstitución

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30°C (86°F) durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA

Biogen

2303

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 Ravensburg, Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.

Acondicionado por: BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS - Biogen Alle 1 – Hillerod - Region Hovedstaden 3400 – Dinamarca.

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Biogen

PROYECTO DE ROTULO

ELOCTATE™

[Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante)]

500 UI

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial del producto reconstituido contiene:

Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante) 500 UI. Excipientes: Sacarosa; Cloruro de Sodio; L-Histidina; Cloruro de Calcio Dihidrato; Polisorbato 20.

Cada jeringa pre-llenada de diluyente contiene: Agua Estéril c.s.p. 3 ml.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

ELOCTATE se presenta en un kit que contiene un vial de un solo uso en la concentración nominal de 500 UI, una jeringa pre-llenada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador del vial estéril (dispositivo de reconstitución).

CONSERVACIÓN

Antes de la Reconstitución

ELOCTATE debe ser refrigerado (2° C a 8° C [36° F a 46° F] en la forma de polvo.

ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30° C [86° F] durante un período de hasta 6 meses, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el vial.

Después de la Reconstitución

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30°C (86°F) durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-110276906-APN-DNPM#ANMAT

Biogen

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 Ravensburg, Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.

Acondicionado por: BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS - Biogen Alle 1 – Hillerod - Region Hovedstaden 3400 – Dinamarca.

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Biogen

PROYECTO DE ROTULO

ELOCTATE™

[Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante)]

750 UI

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial del producto reconstituido contiene:

Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante) 750 UI. Excipientes: Sacarosa; Cloruro de Sodio; L-Histidina; Cloruro de Calcio Dihidrato; Polisorbato 20.

Cada jeringa pre-llenada de diluyente contiene: Agua Estéril c.s.p. 3 ml.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

ELOCTATE se presenta en un kit que contiene un vial de un solo uso en la concentración nominal de 750 UI, una jeringa pre-llenada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador del vial estéril (dispositivo de reconstitución).

CONSERVACIÓN

Antes de la Reconstitución

ELOCTATE debe ser refrigerado (2° C a 8° C [36° F a 46° F] en la forma de polvo.

ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30° C [86° F] durante un período de hasta 6 meses, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el vial.

Después de la Reconstitución

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30°C (86°F) durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-110276906-APN-DECDIS#ANMAT

Biogen

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 Ravensburg, Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.

Acondicionado por: BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS - Biogen Alle 1 – Hillerod - Region Hovedstaden 3400 – Dinamarca.

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSE JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Biogen

PROYECTO DE ROTULO

ELOCTATE™

[Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante)]

1000 UI

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial del producto reconstituido contiene:

Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante) 1000 UI. Excipientes: Sacarosa; Cloruro de Sodio; L-Histidina; Cloruro de Calcio Dihidrato; Polisorbato 20.

Cada jeringa pre-llenada de diluyente contiene: Agua Estéril c.s.p. 3 ml.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

ELOCTATE se presenta en un kit que contiene un vial de un solo uso en la concentración nominal de 1000 UI, una jeringa pre-llenada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador del vial estéril (dispositivo de reconstitución).

CONSERVACIÓN

Antes de la Reconstitución

ELOCTATE debe ser refrigerado (2° C a 8° C [36° F a 46° F] en la forma de polvo.

ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30° C [86° F] durante un período de hasta 6 meses, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el vial.

Después de la Reconstitución

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30°C (86°F) durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RESCO
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-11027690-APN-DECBR#ANMAT

Biogen

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 Ravensburg, Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.

Acondicionado por: BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS - Biogen Alle 1 – Hillerod - Region Hovedstaden 3400 – Dinamarca.

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSE JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA

Biogen

PROYECTO DE ROTULO

ELOCTATE™

[Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante)]

1000 UI

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial del producto reconstituido contiene:

Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante) 1000 UI. Excipientes: Sacarosa; Cloruro de Sodio; L-Histidina; Cloruro de Calcio Dihidrato; Polisorbato 20.

Cada jeringa pre-llenada de diluyente contiene: Agua Estéril c.s.p. 3 ml.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

ELOCTATE se presenta en un kit que contiene un vial de un solo uso en la concentración nominal de 1000 UI, una jeringa pre-llenada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador del vial estéril (dispositivo de reconstitución).

CONSERVACIÓN

Antes de la Reconstitución

ELOCTATE debe ser refrigerado (2° C a 8° C [36° F a 46° F] en la forma de polvo.

ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30° C [86° F] durante un período de hasta 6 meses, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el vial.

Después de la Reconstitución

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30°C (86°F) durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Biogen

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 Ravensburg, Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.

Acondicionado por: BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS - Biogen Alle 1 – Hillerod - Region Hovedstaden 3400 – Dinamarca.

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSE JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Biogen

PROYECTO DE ROTULO

ELOCTATE™

[Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante)]

1500 UI

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial del producto reconstituido contiene:

Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante) 1500 UI. Excipientes: Sacarosa; Cloruro de Sodio; L-Histidina; Cloruro de Calcio Dihidrato; Polisorbato 20.

Cada jeringa pre-llenada de diluyente contiene: Agua Estéril c.s.p. 3 ml.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

ELOCTATE se presenta en un kit que contiene un vial de un solo uso en la concentración nominal de 1500 UI, una jeringa pre-llenada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador del vial estéril (dispositivo de reconstitución).

CONSERVACIÓN

Antes de la Reconstitución

ELOCTATE debe ser refrigerado (2° C a 8° C [36° F a 46° F] en la forma de polvo.

ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30° C [86° F] durante un período de hasta 6 meses, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el vial.

Después de la Reconstitución

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30°C (86°F) durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIEGO
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-110276906-APN-DECBR#ANMAT

Biogen

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 Ravensburg, Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.

Acondicionado por: BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS - Biogen Alle 1 – Hillerod - Region Hovedstaden 3400 – Dinamarca.

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSE JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
MA. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA

Biogen

PROYECTO DE ROTULO

ELOCTATE™

[Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante)]

2000 UI

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial del producto reconstituido contiene:

Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante) 2000 UI. Excipientes: Sacarosa; Cloruro de Sodio; L-Histidina; Cloruro de Calcio Dihidrato; Polisorbato 20.

Cada jeringa pre-llenada de diluyente contiene: Agua Estéril c.s.p. 3 ml.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

ELOCTATE se presenta en un kit que contiene un vial de un solo uso en la concentración nominal de 2000 UI, una jeringa pre-llenada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador del vial estéril (dispositivo de reconstitución).

CONSERVACIÓN

Antes de la Reconstitución

ELOCTATE debe ser refrigerado (2° C a 8° C [36° F a 46° F] en la forma de polvo.

ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30° C [86° F] durante un período de hasta 6 meses, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el vial.

Después de la Reconstitución

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30°C (86°F) durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PIERCO
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-110276906-APN-DNPM#ANMAT

Biogen

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 Ravensburg, Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.

Acondicionado por: BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS - Biogen Alle 1 – Hillerod - Region Hovedstaden 3400 – Dinamarca.

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Biogen

PROYECTO DE ROTULO

ELOCTATE™

[Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante)]

3000 UI

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial del producto reconstituido contiene:

Factor Antihemofílico (Proteína de Fusión a Fc Recombinante) 3000 UI. Excipientes: Sacarosa; Cloruro de Sodio; L-Histidina; Cloruro de Calcio Dihidrato; Polisorbato 20.

Cada jeringa pre-llenada de diluyente contiene: Agua Estéril c.s.p. 3 ml.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

ELOCTATE se presenta en un kit que contiene un vial de un solo uso en la concentración nominal de 3000 UI, una jeringa pre-llenada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador del vial estéril (dispositivo de reconstitución).

CONSERVACIÓN

Antes de la Reconstitución

ELOCTATE debe ser refrigerado (2° C a 8° C [36° F a 46° F] en la forma de polvo.

ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30° C [86° F] durante un período de hasta 6 meses, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el vial.

Después de la Reconstitución

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30°C (86°F) durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BIEBR
DIRECTORA TECNICA

Biogen

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 Ravensburg, Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.

Acondicionado por: BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS - Biogen Alle 1 – Hillerod - Region Hovedstaden 3400 – Dinamarca.

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Biogen Argentina S.R.L.
JOSÉ JUVES
DIRECTOR

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-110276906-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Diciembre de 2019

Referencia: ROTULO 1-47-1110-749-15-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 15:19:43 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 15:19:52 -03:00

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3209 A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

ELOCTATE®

Efmoroctocog alfa (Proteína de fusión Fc recombinante del factor VIII de coagulación [rFVIIIFc])

250 UI - 500 UI – 750UI - 1000 UI – 1500UI -2000 UI – 3000 UI

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

Industria Alemana

FORMULA

Cada vial de un solo uso contiene nominalmente 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 o 3000 Unidades Internacionales (UI) de ELOCTATE. Después de la reconstitución con agua estéril para inyección, el producto contiene los siguientes excipientes: sacarosa, cloruro de sodio, L-histidina, cloruro de calcio y polisorbato 20.

Tabla 1: Composición de ELOCTATE Después de la Reconstitución con Diluyente Líquido

Componente	Concentración						
	250 UI/vial	500 UI/vial	750 UI/vial	1000 UI/vial	1500 UI/vial	2000 UI/vial	3000 UI/vial
Efmoroctocog alfa*	83 UI/ml	167 UI/ml	250 IU/ml	333 UI/ml	500 UI/ml	667 UI/ml	1000 UI/ml
Sacarosa	13,3 mg/ml						
Cloruro de sodio	12,0 mg/ml						
L-histidina	1,03 mg/ml						
Cloruro de calcio dihidratado	0,80 mg/ml						
Polisorbato 20	0,13 mg/ml						
*La potencia (UI) se determina mediante el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea realizado en base a un estándar fabricado en la sede según el estándar de la OMS. La actividad específica de ELOCTATE es 4000 – 10200 UI/mg de proteína							

Cada jeringa prellenada de diluyente contiene:

Agua esterilizada para inyectables c.s.p. 3 ml.

DESCRIPCIÓN

Efmoroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante humano, proteína de fusión Fc [rFVIIIFc]) 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.

BIOGEN ARGENTINA SRL M. NATALIA DIESSO DIRECTORA TÉCNICA APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3210 A.N.M.A.T.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII).

ELOCTATE se puede usar en todos los grupos de edad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágico, factor VIII de coagulación sanguínea, código ATC: B02BD02.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

El complejo factor VIII/factor de von Willebrand consta de 2 moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Tras la activación de la cascada de la coagulación, el factor VIII se convierte en factor VIII activado y se libera del factor de von Willebrand. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, lo que acelera la conversión del factor X a factor X activado en las superficies fosfolipídicas. 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 de coagulación sanguínea hereditario ligado al cromosoma X que se caracteriza por niveles inferiores de actividad del factor VIII. Como resultado, los pacientes presentan hemorragias graves en las articulaciones, los músculos o en los órganos internos, que pueden tener lugar tanto de manera espontánea como a partir de un accidente o una intervención quirúrgica. ELOCTATE se utiliza como tratamiento de reemplazo para aumentar los niveles plasmáticos del factor VIII, con lo que se logra una corrección temporaria de la deficiencia del factor y de la tendencia hemorrágica.

ELOCTATE (efmoroctocog alfa) es una proteína de fusión totalmente recombinante con una semivida extendida. ELOCTATE está constituida por factor VIII de coagulación humano recombinante con deleción 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 ELOCTATE se evaluaron en 2 estudios pivotales multinacionales abiertos: un estudio de fase 3, al que se hará referencia como Estudio I, y un estudio pediátrico de fase 3, al que se hará referencia como Estudio II (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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3211 A.N.M.A.T.

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.

Cabe destacar que la mediana de la tasa de hemorragia anualizada no es comparable entre diferentes concentrados de factores ni entre diferentes estudios clínicos.

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).

BIOGEN ARGENTINA SRL
NATALIA PRESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3212 A.N.M.A.T.

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 incluídos, 69 recibieron al menos 1 dosis de ELOCTATE 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: Se trataron 447 episodios hemorrágicos durante el Estudio II y III con una mediana de dosis de 63 UI/kg (mín. 28, máx. 186) para controlar cada hemorragia. Los pacientes calificaron el 90,2% de las primeras inyecciones de excelentes o buenas.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de ELOCTATE se evaluó en el programa de ensayos clínicos en 276 pacientes con hemofilia A grave tratados previamente (207 adolescentes y adultos y 69 pacientes pediátricos). Ninguno de estos pacientes desarrolló inhibidores.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Todos los estudios farmacocinéticos con ELOCTATE 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.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3213 A.N.M.A.T.

Las propiedades farmacocinéticas se evaluaron en 28 sujetos (≥15 años) tratados con ELOCTATE (rFVIIIFc). Tras un periodo de lavado de al menos 96 horas (4 días), los sujetos recibieron una dosis única de 50 UI/kg de ELOCTATE. 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 ELOCTATE se presentan en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de ELOCTATE utilizando el ensayo de coagulación en una fase

Parámetros farmacocinéticos[1]	**ELOCTATE (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)
Cmax (UI/dl)	108 (101 - 115)
CL (ml/h/kg)	1,95 (1,71 - 2,22)
t½ (h)	19,0 (17,0 - 21,1)
TRM (h)	25,2 (22,7 - 27,9)
Vee (ml/kg)	49,1 (46,6 - 51,7)

[1] Los parámetros farmacocinéticos se presentan en medias geométricas (IC del 95%)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; Cmax= actividad máxima; AUC = área bajo la curva de actividad del FVIII - tiempo; t½= semivida terminal; CL = aclaramiento; Vee = volumen de distribución en el estado estacionario; TRM = tiempo de residencia medio.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de ELOCTATE utilizando el ensayo cromogénico

Parámetros farmacocinéticos[1]	**ELOCTATE (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)
Cmax (UI/dl)	131 (104 - 165)
CL (ml/h/kg)	2,11 (1,85 - 2,41)

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIREC. TÉCNICA
APODERADA

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3214 A.N.M.A.T.

t½ (h)	20,9 (18,2 - 23,9)
TRM (h)	25,0 (22,4 - 27,8)
Vee (ml/kg)	52,6 (47,4 - 58,3)

[1] Los parámetros farmacocinéticos se presentan en medias geométricas (IC del 95%)
Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; Cmax= actividad máxima; AUC = área bajo la curva de actividad del FVIII - tiempo; t½= semivida terminal; CL = aclaramiento; Vee = volumen de distribución en el estado estacionario; TRM = tiempo de residencia medio.

Los datos farmacocinéticos demuestran que ELOCTATE tiene una semivida de circulación prolongada.

Farmacocinética Pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos de ELOCTATE 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 4 y 5 se presentan los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los datos pediátricos de los sujetos menores de 18 años.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de ELOCTATE 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)
t½ (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)

BIOGEN ARGENTINA SRL
MARIA ALEJANDRA BRUCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3215 A.N.M.A.T.

Vee (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; t½ = semivida terminal; CL = aclaramiento; MRT = tiempo de residencia medio; Vee = 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 5: Parámetros farmacocinéticos de ELOCTATE en los pacientes pediátricos 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)
t½ (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)
Vee (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; t½ = semivida terminal; CL = aclaramiento; MRT = tiempo de residencia medio; Vee = 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.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA NIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3216 A.N.M.A.T.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Los datos de los estudios no clínicos 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 ELOCTATE atraviesa la placenta en pequeñas cantidades en los ratones.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

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 Unidades Internacionales (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 Unidades Internacionales (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 Unidad Internacional (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) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 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. No se prevé un retraso en el tiempo transcurrido hasta la actividad máxima.

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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3217 A.N.M.A.T.

correspondiente. La Tabla 6 se puede usar como guía posológica en los episodios hemorrágicos y durante la cirugía:

Tabla 6: Guía posológica de ELOCTATE 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.

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 50 UI/kg cada 3 a 5 días. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta del paciente dentro de un intervalo comprendido entre 25 y 65 UI/kg. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, es posible que sea necesario acortar los intervalos de administración o usar dosis más elevadas.

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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESGO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3218 A.N.M.A.T.

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. Esto es importante, sobre todo cuando se cambia de laboratorio o de reactivo para la prueba.

Personas de edad avanzada
Se dispone de experiencia limitada en los pacientes ≥65 años.

Población pediátrica
Los niños menores de 12 años pueden precisar dosis más altas o más frecuente. En los adolescentes de edad igual o superior a 12 años, las recomendaciones posológicas son las mismas que en los adultos.

Forma de administración
ELOCTATE es para uso por vía intravenosa.

ELOCTATE se debe inyectar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se debe determinar en función del grado de comodidad del paciente y no debe superar los 10 ml/min.

CONTRAINDICACIONES
ELOCTATE está contraindicado para pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad al principio activo (factor VIII de coagulación recombinante humano, o dominio Fc) o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Anafilaxis y Reacciones de Hipersensibilidad
Es posible que los tratamientos de reemplazo produzcan reacciones de hipersensibilidad alérgicas, incluida la anafilaxis. Se han informado reacciones de hipersensibilidad a partir del uso de ELOCTATE. En caso de síntomas de hipersensibilidad, indique a los pacientes que suspendan el tratamiento y contacte un médico y/o busque atención médica de emergencia.
Se debe informar a los pacientes sobre los signos de las reacciones de hipersensibilidad, como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.
En caso de shock anafiláctico, se debe instaurar el tratamiento médico habitual para el shock.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIBSCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3219 A.N.M.A.

Anticuerpos Neutralizantes (Inhibidores)

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de los pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma, 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 20 días de exposición. Raramente se pueden desarrollar inhibidores tras los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (titulación baja) después de cambiar desde un producto de factor VIII a otro, en pacientes tratados anteriormente con más de 100 días de exposición que tenían antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda vigilar cuidadosamente a todos los pacientes en cuanto a la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante 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 si 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.

Registro del número de lote

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre ELOCTATE a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de tener una relación entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones descritas son válidas tanto para adultos como para niños y adolescentes.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3220 A.N.M.A.T.

Consideraciones relativas a los excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS
No se registraron interacciones medicamentosas relacionadas con el uso de ELOCTATE. No se hicieron estudios sobre la interacción entre medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo y lactancia
No se han realizado estudios de reproducción animal con ELOCTATE. Se realizó un estudio de transferencia placentaria en ratones. 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.

Fertilidad
No se dispone de datos sobre la fertilidad. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con ELOCTATE.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
Se han observado raramente reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (entre las que se pueden encontrar hinchazón de la cara, erupción, habón urticarial, opresión en el pecho y dificultad para respirar, escozor y punzadas en el lugar de la perfusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud y taquicardia), que en algunos casos pueden evolucionar a anafilaxia grave (incluido shock).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ELOCTATE, 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
Las frecuencias mostradas en la Tabla 7 siguiente se observaron en un total de 276 pacientes con hemofilia A grave en ensayos clínicos de fase 3 y en un estudio de extensión con una duración de hasta cuatro años. Las reacciones adversas se supervisaron para un total de 893,72 años-paciente. El número total de días de exposición fue de 80.848 días, con una mediana de 294 (intervalo 1 - 735) días de exposición por sujeto.

La Tabla 7, que figura a continuación, está ordenada conforme a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS y nivel terminológico preferido).

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3221 A.N.M.A.T.

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10.000 a <1/1.000); muy rara (<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.

Tabla 7: Reacciones adversas notificadas con ELOCTATE en los ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)[1] Muy frecuente (PUP) [1]
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Disgeusia	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Bradicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión Sofoco Angiopatía[2]	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y	Tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor en la zona inferior del abdomen	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias Mialgias Dolor de espalda Tumefacción articular	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar general Dolor torácico Sensación de frío Sensación de calor	Poco frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hipotensión por procedimiento terapéutico	Poco frecuente

[1] La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente. PUP: sujetos no tratados previamente.

[2] Término del investigador: *dolor vascular tras la inyección de ELOCTATE.*

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3222 A.N.M.A.T.

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.

SOBREDOSIS

No se registraron síntomas de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Ciudad de Buenos Aires- Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde - Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341) 448-0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

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.

PRESENTACIONES

ELOCTATE se presenta en kits que contienen un vial de un solo uso en las siguientes concentraciones de nominales de 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 o 3000 Unidades Internacionales, una jeringa prellenada con 3 ml de agua estéril para inyección y un adaptador del vial estéril (dispositivo de reconstitución). La actividad real del factor VIII, expresada en UI, está indicada en la etiqueta y en la caja de cada vial.

Periodo de validez

Vial sin abrir: 36 meses

Durante el periodo de validez, el medicamento se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo 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 cuál 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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA ARESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3223 A.N.M.A.T.

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.

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.

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.

Consultar el prospecto para información adicional sobre la reconstitución y la administración.

La solución reconstituida debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora. Las soluciones que presenten un aspecto turbio o contengan depósitos no se deben utilizar. El medicamento reconstituido se debe inspeccionar visualmente en busca de material particulado y signos de cambio de color antes de la administración.

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO Nº:
Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 Ravensburg, Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.
Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.
Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA
Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-110276802-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Diciembre de 2019

Referencia: PROSPECTO ELOCTATE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 15:19:30 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 15:19:38 -03:00

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3226 A.N.M.A.T.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ELOCTATE®

Efmoroctocog alfa (Proteína de fusión Fc recombinante del factor VIII de coagulación [rFVIIIFc])

250 UI – 500 UI – 750UI - 1000 UI – 1500UI -2000 UI – 3000 UI

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

VENTA BAJO RECETA

Lea toda la información detenidamente antes de usar ELOCTATE y cada vez que obtenga un nuevo suministro, ya que puede haber información nueva. Esta Información no reemplaza a la conversación con su médico sobre su afección o su tratamiento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. ¿Qué es ELOCTATE y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar ELOCTATE?
3. ¿Cómo usar ELOCTATE?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ELOCTATE
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de preparación y administración

1. ¿Qué es ELOCTATE y para que se utiliza?

ELOCTATE contiene el principio activo efmoroctocog alfa, un factor VIII de coagulación recombinante, proteína de fusión Fc. El factor VIII es una proteína producida de forma natural por el cuerpo y es necesaria para que la sangre forme coágulos y detener las hemorragias.

ELOCTATE es un medicamento utilizado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias en los pacientes de todos los grupos de edad con hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario causado por una deficiencia del factor VIII).

ELOCTATE se prepara mediante tecnología recombinante sin la adición de ningún componente de origen humano o animal en el proceso de fabricación.

Como actúa ELOCTATE

En los pacientes con hemofilia A, el factor VIII está ausente o no funciona adecuadamente. ELOCTATE se utiliza para sustituir el factor VIII ausente o deficiente. ELOCTATE aumenta las concentraciones de factor VIII en la sangre y corrige temporalmente la tendencia a sufrir hemorragias.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3225 A.N.M.A.T.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar ELOCTATE?

No use ELOCTATE:

• si es alérgico al efmoroctocog alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar ELOCTATE.

• Existe una pequeña posibilidad de que sufra una reacción anafiláctica (una reacción alérgica grave y repentina) a ELOCTATE. Entre los signos de las reacciones alérgicas se encuentran picor generalizado, ronchas, sensación de opresión en el pecho, dificultad para respirar y presión arterial baja. Si aparece cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la inyección y póngase en contacto con su médico.

• La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted y a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con ELOCTATE, consulte a su médico inmediatamente.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita 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 presencia de bacterias en la sangre y la trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Documentación

Le recomendamos encarecidamente que cada vez que se administre ELOCTATE, se anoten el nombre y el número de lote del producto.

Otros medicamentos y ELOCTATE

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS
FOLIO
3226

ELOCTATE contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. ¿Cómo usar el ELOCTATE?

El tratamiento con ELOCTATE lo iniciará un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico (ver sección 7). En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

ELOCTATE se administra mediante inyección en una vena. Su médico calculará su dosis de ELOCTATE (en Unidades Internacionales o "UI"), dependiendo de sus necesidades individuales de tratamiento de sustitución del factor VIII y de si se utiliza para la prevención o el tratamiento de las hemorragias.
Consulte a su médico si cree que no está consiguiendo controlar las hemorragias con la dosis que recibe.

Con qué frecuencia necesitará una inyección, dependerá del grado de eficacia que ELOCTATE esté mostrando con usted. Su médico le realizará las pruebas de laboratorio pertinentes para asegurarse de que tiene concentraciones adecuadas de factor VIII en la sangre.

Tratamiento de las hemorragias

La dosis de ELOCTATE se calcula en función de su peso corporal y de las concentraciones de factor VIII que se desean conseguir. Las concentraciones objetivo de factor VIII dependen de la gravedad y la localización de la hemorragia.

Prevención de las hemorragias

La dosis habitual de ELOCTATE es de 50 UI por kg de peso corporal, administradas cada 3 a 5 días. Su médico puede ajustar la dosis en un intervalo comprendido entre 25 y 65 UI por kg de peso corporal. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, puede ser necesario usar intervalos de dosificación más cortos o dosis mayores.

Uso en niños y adolescentes

ELOCTATE se puede utilizar en niños y adolescentes de todas las edades. En los niños menores de 12 años, pueden ser necesarias dosis más altas o inyecciones más frecuentes.

Si usa más ELOCTATE del que debe

Informe a su médico lo antes posible. Siga exactamente las instrucciones de administración de ELOCTATE indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.
Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Ciudad de Buenos Aires- Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3227

- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde - Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341) 448-0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Si olvidó usar ELOCTATE

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome su dosis tan pronto se acuerde y después reanude su pauta normal de dosificación. Si no está seguro de lo que debe hacer, consulte a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con ELOCTATE

No interrumpa el tratamiento con ELOCTATE sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento con ELOCTATE, es posible que ya no esté protegido contra las hemorragias o que una hemorragia ya existente no se detenga.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen reacciones alérgicas graves y repentinas (reacción anafiláctica), la inyección se debe interrumpir inmediatamente. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de las reacciones alérgicas: hinchazón de la cara, erupción, picor generalizado, ronchas, sensación de opresión en el pecho, dificultad para respirar, escozor y pinchazos en el lugar de la inyección, escalofríos, sofocos, dolor de cabeza, presión arterial baja, sensación general de malestar, náuseas, agitación y latido cardiaco rápido, sensación de mareo o pérdida del conocimiento.

En los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII pueden producirse anticuerpos inhibidores muy frecuentemente (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), el riesgo es poco frecuente (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, los medicamentos que toman usted o su hijo pueden dejar de funcionar correctamente y usted o su hijo pueden sufrir una hemorragia persistente. En ese caso, contacte con su médico inmediatamente.

Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos:

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3228 A.N.M.A.T.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
Dolor de cabeza, mareo, alteraciones del gusto, latido cardiaco lento, presión arterial alta, sofocos, dolor vascular después de la inyección, tos, dolor abdominal, erupción cutánea, hinchazón articular, dolor muscular, dolor de espalda, dolor articular, malestar general, dolor en el pecho, sensación de frío, sensación de calor y presión arterial baja.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Conservación de ELOCTATE
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de "CAD/EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. No utilice este medicamento si se ha conservado a temperatura ambiente durante más de 6 meses.

Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Alternativamente, ELOCTATE se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 6 meses. Anote en la caja la fecha en la que se extrajo ELOCTATE de la nevera y se dejó a temperatura ambiente. Tras la conservación a temperatura ambiente, el medicamento no se debe volver a introducir en la nevera.

Una vez haya preparado ELOCTATE, debe utilizarlo inmediatamente. Si no puede usar la solución preparada de ELOCTATE de inmediato, debe utilizarla en un plazo máximo de 6 horas. No refrigere la solución preparada. Proteja la solución preparada de la luz solar directa.

La solución preparada debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora. No utilice este medicamento si observa que está turbio o contiene partículas visibles.

Elimine adecuadamente cualquier resto de solución no utilizada. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RESCO
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA

Biogen.

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3229 A.N.M.A.T.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ELOCTATE

• El principio activo es efmoroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante, proteína de fusión Fc). Cada vial de ELOCTATE contiene nominalmente 250, 500, 750, 1.000, 1.500, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 6.000 UI de efmoroctocog alfa.
• Los demás componentes son sacarosa, cloruro de sodio, L-histidina, cloruro de calcio dihidrato, polisorbato 20, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

ELOCTATE se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo es un polvo o torta de color blanco a blanquecino. El disolvente suministrado para la preparación de la solución inyectable es una disolución transparente e incolora. Tras la preparación, la solución para inyectar es de transparente a ligeramente opalescente e incolora.

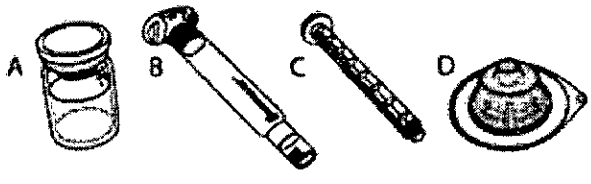
Cada envase de ELOCTATE contiene 1 vial de polvo, 3 ml de disolvente en una jeringa precargada, 1 vástago del émbolo, 1 adaptador del vial.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO Nº:
Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Mooswiesen 2 – Ravensburg - Baden-Wuttemberg 88214 – Alemania.
Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.
Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA
Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

7. Instrucciones de preparación y administración

El procedimiento siguiente describe la preparación y administración de Eloctate.
Eloctate se administra mediante inyección intravenosa (IV) después de disolver el polvo inyectable con el diluyente suministrado en la jeringa prellenada. El envase de ELOCTATE contiene:

A) 1 vial de polvo liofilizado
B) 3 ml de diluyente en una jeringa prellenada
C) 1 vástago del émbolo
D) 1 adaptador del vial (dispositivo de reconstitución)

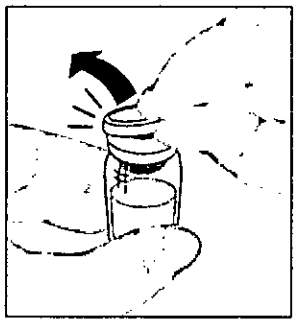
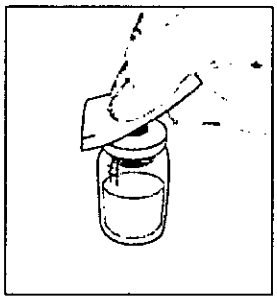
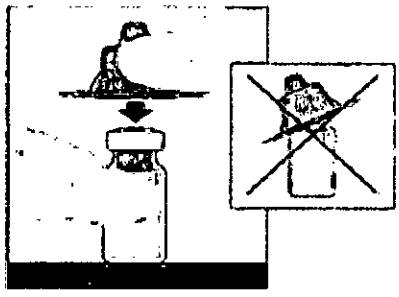


BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3230 A.N.M.A.T.

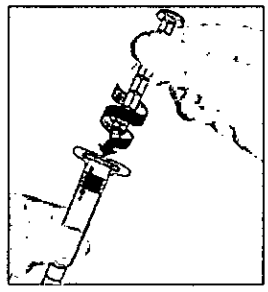
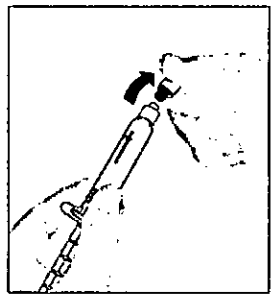
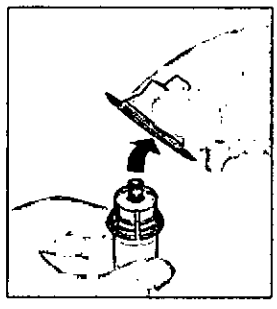
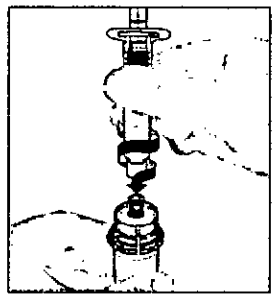
ELOCTATE no se debe mezclar con otras soluciones inyectables o para infusión.
Lávese las manos antes de abrir el envase.

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 ELOCTATE. No utilice el medicamento si está vencido.
2.	Si ELOCTATE se ha conservado en la heladera, deje que el vial de Eloctate (A) y la jeringa de diluyente (B) alcancen la temperatura ambiente antes del uso. No utilice calor externo.
3.	Coloque el vial sobre una superficie limpia y plana. Retire la tapa de cierre de plástico del vial de ELOCTATE. 
4.	Limpie la parte superior del vial con una toalla desechable impregnada con alcohol 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.	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. 

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

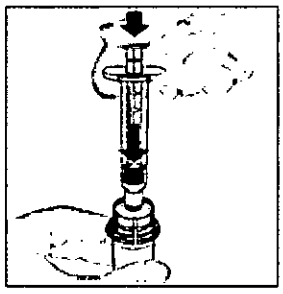
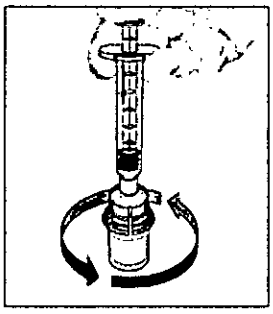
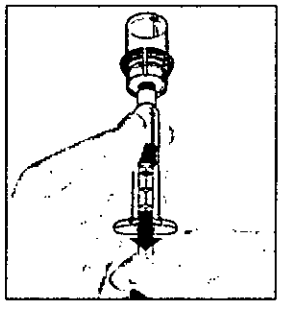
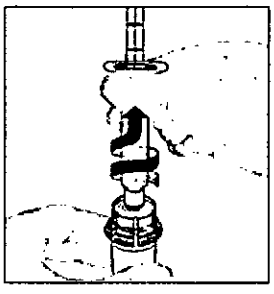
INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3231 A.N.M.A.T.

7.	Acople el vástago del émbolo (C) a la jeringa de diluyente 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 diluyente 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 diluyente 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.	

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3232 A.N.M.A.T.

11. Presione lentamente hacia abajo el vástago del émbolo para inyectar todo el diluyente en el vial de ELOCTATE.	
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 del vial al tiempo que lo gira en el sentido contrario a las agujas del reloj.	

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3233 A.N.M.A.T.

Nota: si usa más de un vial de ELOCTATE por inyección, cada vial se debe preparar por separado conforme a las instrucciones previas (pasos 1 a 13) y la jeringa de diluyente 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.

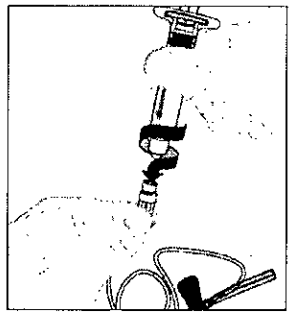
Nota: si la solución no se va a utilizar inmediatamente, la cápsula de cierre de la jeringa se debe volver a colocar cuidadosamente sobre la punta de la jeringa. No toque la punta de la jeringa ni el interior de la cápsula de cierre.

Tras la preparación, ELOCTATE 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 ELOCTATE se debe desechar. Protéjala de la luz solar directa.

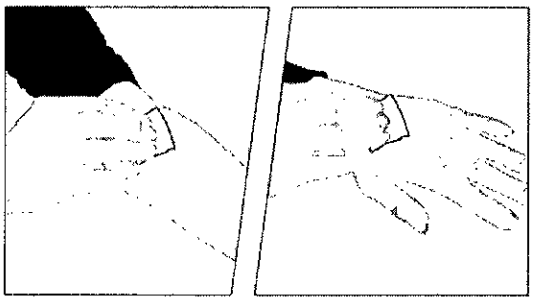
Administración (inyección intravenosa):

ELOCTATE se debe administrar utilizando un equipo de infusión.

1. Acople la jeringa con la solución preparada de ELOCTATE al extremo del tubo del equipo de infusión girando en el sentido de las agujas del reloj.



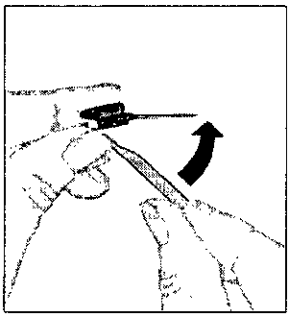
2. Si es necesario, aplique un torniquete y prepare el lugar de la inyección limpiando bien la piel con una toalla impregnada en alcohol.



BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Biogen

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 3234 A.N.M.A.T.

3.	Extraiga todo el aire del tubo del equipo de infusión presionando lentamente el vástago del émbolo hacia abajo hasta que el líquido haya alcanzado la aguja del equipo de infusión. 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 infusión en una vena, tal como le ha indicado su médico, y retire el torniquete. El medicamento 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.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-110276670-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Diciembre de 2019

Referencia: INF. PACIENTE ELOCTATE 1-47-1110-749-15-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 15:19:21 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 15:19:22 -03:00

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Certificado - Redacción libre

Número: CE-2021-60250843-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 6 de Julio de 2021

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.481 - Expediente N° 1-47-1110-739-15-2

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) N° 59.481

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOGEN ARGENTINA S.R.L.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ELOCTATE.

Nombre Genérico (IFA/s): Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.

Concentración: 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable intravenosa.

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida

Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	250	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	500	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**

SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	750	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	

POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	1000	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**

Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	1500	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	2000	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%

CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%
DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC.	3000	UI
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
SACAROSA	1,33	%
CLORURO DE SODIO	205	mM
L- HISTIDINA	6,7	mM
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATO	5,4	
POLISORBATO 20	0,013	%

DILUYENTE: AGUA ESTERIL	c.s.p.3	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico.

Envase Primario: Vial de vidrio tipo I conteniendo Factor Antihemofilico recombinante, Proteína de fusión a FC y jeringa prellenada conteniendo 3 ml de agua estéril para inyección.

Presentación: Envases conteniendo 1 kit que contiene un vial de un solo uso, una jeringa prellenada con 3 ml de agua estéril para inyección y 1 adaptador del vial estéril.

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES.

Condiciones de conservación: Conservar en refrigeración a temperatura de 2ºC a 8ºC. ELOCTATE debe ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 30ºC durante un periodo de hasta 6 mese, no utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el viral). La fecha en la cual ELOCTATE es retirado de la refrigeración deberá registrarse en la caja en el área indicada. No coloque el producto nuevamente en refrigeración después de que haya alcanzado la temperatura ambiente. El congelamiento debe evitarse para prevenir daño a la jeringa prellenada del diluyente.

Los viales de ELOCTATE deben ser protegidos de la luz.

Después de la reconstitución.

El producto reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente, que no supere los 30ºC durante 6 horas. Después de la reconstitución, si el producto no es utilizado dentro de las 6 horas, debe ser desechado.

No utilice ELOCTATE si la solución reconstituida no es transparente o ligeramente opalescente o incolora.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:

Factor Antihemofilico (recombinante), de larga duración indicado en adultos y niños con Hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII) para:

- Control y prevención de episodios de hemorragia.
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos.
- Manejo perioperatorio (profilaxis quirúrgica).
- NO está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.
- No obstante, en el proyecto de prospecto presentado se indica NO estar indicado en el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

3.- DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S:

- BIOGEN INC. 5000 Davis Drive, Research Triangle Park CN, Estados Unidos. Elaboracion del ingrediente activo farmacéutico.

- VETTER PHARMA-FERTINGUNG GmbH &Co. KG. Mooswiesen 2 Ravensbrurg Baden- Wurttemberg, Alemania.
- BIOGEN DENMARK MANUFACTURUNG ApS. Biogen Alle 1, Dinamarca. Etiquetado y Acondicionamiento.
- RECHON LIFE SCIENCE AB SOLDATTORPVAGEN- LIamhamn Suecia. Elaboración del producto terminado.
- GENZYME IRELAND LIMITED- OLD KILMEADEN Road IDA Industrial Park- Waterford Irlanda.
- VETTER PHARMA-FERTIGUNG GmbH & Co. KG. Eisenbahnstrasse 2-4 Alemania.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- BIOGEN ARGETINA S.R.L. Av. Castañares 3222, CABA. (Control de Calidad).

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha en el impresa.

DI-2021-4866-APN-ANMAT#MS

Expediente N: 1-47-1110-739-15-2

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.06 12:05:10 -03:00

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.06 12:05:11 -03:00