

Proyecto de Prospecto Profesional

Esperoct®

Factor VIII Recombinante Humano

(Turoctocog Alfa Pegol)

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 500 UI

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 1000 UI

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 1500 UI

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 2000 UI

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 3000 UI

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA DANESA

COMPOSICIÓN

Esperoct 500 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Cada vial de polvo liofilizado contiene 500 UI de turoctog alfa pegol
Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene aproximadamente 125 UI de turoctocog alfa pegol.

Esperoct 1000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Cada vial de polvo liofilizado contiene 1000 UI de turoctog alfa pegol
Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene aproximadamente 250 UI de turoctocog alfa pegol.

Esperoct 1500 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Cada vial de polvo liofilizado contiene 1500 UI de turoctog alfa pegol
Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene aproximadamente 375 UI de turoctocog alfa pegol.

Esperoct 2000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Cada vial de polvo liofilizado contiene 2000 UI de turoctog alfa pegol
Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene aproximadamente 500 UI de turoctocog alfa pegol.

Esperoct 3000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Cada vial de polvo liofilizado contiene 3000 UI de turoctog alfa pegol
Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene aproximadamente 750 UI de turoctocog alfa pegol.

Turoctocog alfa pegol (factor VIII recombinante humano) es producido mediante tecnología de ADN recombinante en una línea de células de ovario de hámster chino (CHO), conjugado de manera covalente con un polietilenglicol (PEG) de 40 kDa.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de Farmacopea Europea. La actividad específica de Esperoct® es de aproximadamente 9500 UI/mg de proteína.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Excipientes

Polvo: cloruro de sodio, L-histidina, sacarosa, polisorbato 80, L-metionina, cloruro de calcio dihidratado, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), ácido clorhídrico (para ajuste del pH).

Solvente: cloruro de sodio, agua para inyectables.

Excipiente con efecto conocido

Más de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable.

El polvo es blanco a blanquecino.

El solvente es una solución transparente e incolora.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factor VIII de coagulación sanguínea.

Código ATC: B02BD02

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Esperoct® no contiene ninguna cantidad farmacológicamente eficaz del factor von Willebrand y, por lo tanto, no es adecuado para el tratamiento del síndrome de von Willebrand Jürgens.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Esperoct® es un producto purificado del factor VIII recombinante humano (FVIIIr) que contiene un polietilenglicol (PEG) de 40 kDa conjugado con la proteína. El PEG está unido al O-glicano en el dominio B truncado del FVIIIr (turoctocog alfa). El mecanismo de acción de Esperoct® se basa en la sustitución del factor VIII deficiente o ausente en pacientes con hemofilia A.

Cuando Esperoct® es activado por la trombina en el sitio de la lesión, el dominio B que contiene la fracción de PEG y la región a3 se escinden, de modo que el factor VIII recombinante activo (FVIIIra) tiene una estructura similar a la del factor VIIIA nativo.

El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII, corrigiendo así temporalmente la deficiencia de factor VIII y la tendencia al sangrado.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Datos de eficacia clínica y seguridad

Eficacia clínica en la profilaxis y el tratamiento de los episodios hemorrágicos

La eficacia clínica de Esperoct® en la profilaxis y el tratamiento de hemorragias se evaluó en cinco estudios clínicos multicéntricos prospectivos en pacientes tratados previamente (PTP) que padecían hemofilia A grave. El efecto hemostático se confirmó en adultos/adolescentes y niños.

Profilaxis de rutina en adultos/adolescentes

El efecto profiláctico de Esperoct® ha sido demostrado en adultos/adolescentes (a partir de 12 años de edad) con una dosis de 50 UI por kg de peso corporal cada 3 o 4 días en 175 pacientes. La mediana de la tasa anual de hemorragia (ABR) en adultos y adolescentes que recibieron Esperoct® cada 3-4 días fue de 1,18 (rango intercuartílico (IQR): 0,00; 4,25), mientras que la tasa anual de hemorragias espontáneas fue de 0,00 (IQR: 0,00; 1,82), la tasa anual de hemorragias traumáticas fue de 0,00 (IQR: 0,00; 1,74) y la tasa anual de hemorragias articulares fue de 0,85 (IQR: 0,00; 2,84). De los 175 adultos/adolescentes en profilaxis, 70 (40%) no tuvieron ninguna hemorragia.

Los adultos/adolescentes que tuvieron una tasa de hemorragia baja, de 0 a 2 hemorragias en los últimos 6 meses, y que recibieron al menos 50 dosis de Esperoct® tuvieron la opción de ser aleatorizados a un tratamiento profiláctico con 75 UI/kg cada 7 días o con 50 UI/kg cada 4 días. Un total de 55 pacientes aptos optaron por la aleatorización (17 por una administración cada 4 días y 38 por la dosis de 75 UI/kg cada 7 días). En general, los participantes del estudio que fueron tratados cada 7 días pudieron mantener una tasa de hemorragia baja con una dosis más elevada de tratamiento profiláctico a intervalos más prolongados. La mediana de la tasa anual de hemorragia fue de 0,00 para los pacientes tratados cada 4 días (IQR: 0,00; 2,23) y 0,00 para los pacientes tratados cada 7 días (IQR: 0,00; 2,36).

No se observaron diferencias evidentes en el ABR entre los grupos de edad.

Profilaxis de rutina en niños (menores de 12 años)

Un total de 68 niños menores de 12 años recibieron tratamiento profiláctico con Esperoct® con una dosis de 65 UI por kg de peso corporal (50 a 75 UI/kg) dos veces por semana. El efecto profiláctico de Esperoct® se demostró en todos los niños menores de 12 años con una tasa anual de hemorragia de 1,95 (IQR: 0,00; 2,79), mientras que la mediana de la tasa anual de hemorragia espontánea fue de 0,00 (IQR: 0,00; 0,00), la tasa anual de hemorragia traumática fue de 0,00 (IQR: 0,00; 2,03) y la tasa anual de hemorragia articular fue de 0,00 (IQR: 0,00; 1,95). En 29 (42,6%) de los 68 niños no se produjo ninguna hemorragia durante el tratamiento profiláctico con Esperoct® a una dosis de 65 UI/kg (50 a 75 UI/kg).

10 de 13 pacientes con 17 articulaciones blanco como base de referencia, no presentaron hemorragias en 14 de sus articulaciones blanco durante la fase de tratamiento de 12 meses.

Si se incluyen los datos de la fase de extensión del estudio con una exposición media de 3,4 años, la mediana de la tasa anual de hemorragia fue de 0,98 (IQR: 0,27; 1,44).

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Eficacia clínica de Esperoct® en el tratamiento de episodios hemorrágicos y durante el tratamiento a demanda

La eficacia de Esperoct® en el tratamiento de los episodios hemorrágicos se ha demostrado en todos los grupos de edad. La gran mayoría de las hemorragias tratadas con Esperoct® fueron leves/moderadas.

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento a demanda, se trataron 1.126 hemorragias en 12 pacientes mayores de 18 años de edad, siendo 38,1 UI/kg la dosis media para hemorragias leves a moderadas. En total, el 86,9% de las 1.126 hemorragias fueron tratadas eficazmente después de 1 inyección de Esperoct®. En total, el 96,8% de las 1.126 hemorragias fueron tratadas eficazmente después de 1 a 2 inyecciones de Esperoct®.

La tasa de éxito general para el tratamiento de las hemorragias fue del 87,7%, con un 94,4% de hemorragias tratadas con una o dos inyecciones.

Eficacia clínica de Esperoct® durante las cirugías mayores

Esperoct® ha demostrado ser eficaz en el mantenimiento de la hemostasia durante las cirugías mayores (43 de 45 fueron calificadas como "excelentes" o "buenas"), con una tasa de éxito del 95,6% en todas las cirugías mayores realizadas.

Seguridad clínica: véase "Contraindicaciones", "Reacciones adversas", "Advertencias y precauciones especiales de uso", "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Sobredosificación".

Propiedades farmacocinéticas

En total, se evaluaron 129 perfiles farmacocinéticos (PK) para una dosis única de Esperoct® en 86 pacientes (incluidos 24 pacientes pediátricos (de 0 a <12 años de edad)).

Todos los estudios farmacocinéticos con Esperoct® se realizaron en pacientes con hemofilia A grave (factor VIII <1%) previamente tratados. Los pacientes recibieron una dosis única de 50 UI/kg. Se tomaron muestras de sangre antes de la administración y en distintos tiempos hasta 96 horas después de la administración. La farmacocinética de Esperoct® se comparó con la de medicamentos de factor VIII no modificados, tanto productos recombinantes como productos derivados del plasma. La vida media de Esperoct® fue 1,6 veces más larga que la de los productos de factor VIII no modificados.

Se examinaron muestras de plasma para determinar la actividad del factor VIII mediante ensayos cromogénicos y de coagulación de una etapa. Los parámetros farmacocinéticos resultantes de las dos pruebas fueron comparables.

Parámetros farmacocinéticos

En total, se evaluaron 108 perfiles farmacocinéticos de dosis única de 50 UI/kg de Esperoct® en 69 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única son comparables entre los niños pequeños (0 a <6 años de edad) y los niños mayores (6 a <12 años de edad), así como en los adolescentes (12 a 17 años de edad) y los adultos (≥18 años de edad).

Como era de esperar, en los niños, la recuperación incremental fue menor que en adolescentes y adultos, mientras que el clearance ajustado al peso corporal fue mayor.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

La tendencia general fue que la recuperación incremental aumentaba con la edad, mientras que el clearance (ml/h/kg) disminuía. Esto ya se ha descrito para otros medicamentos de factor VIII y corresponde a un mayor volumen de distribución por kg de peso corporal en los niños en comparación con los adultos (Tabla 1).

Los parámetros farmacocinéticos de dosis única determinados después de 28 semanas de tratamiento profiláctico con Esperoct® fueron consistentes con los parámetros farmacocinéticos iniciales.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de dosis única de Esperoct® 50 UI/kg en niños, adolescentes y adultos por edad, determinados por el ensayo cromogénico (media geométrica [CV%]).

Parámetro farmacocinético N = número de pacientes	De 0 a <6 años N = 13	De 6 a <12 años N = 11	De 12 a 17 años N = 3	≥18 años N = 42
Número de perfiles	13	11	5	79
IR (UI/dl) por UI/kg ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Actividad máxima del factor VIII (UI/dl) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (horas)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC _{inf} (UI*hora/dl)	2147 (47)	2503 (42)	3100 (44)	3686 (35)
CL (ml/hora/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
Vss (ml/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
MRT (hora)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Abreviaturas: AUC = área bajo la curva del perfil de actividad del factor VIII en función del tiempo; t_{1/2} = vida media terminal; MRT = tiempo medio de residencia; CL = clearance; Vss = volumen de distribución; IR = recuperación incremental.

^a Se determinó la recuperación incremental y el factor VIII en pacientes a partir de 12 años de edad 30 minutos después de la administración, y en niños menores de 12 años 60 minutos después de la administración (primera muestra).

^b Cálculo basado en 67 perfiles.

El nivel plasmático medio del factor VIII en estado estacionario antes de su administración en el tratamiento profiláctico con Esperoct®, administrado en dosis de 50 UI/kg cada 4 días, es de 3,0 UI/dl (IC del 95%: 2,6; 3,4) en pacientes a partir de 12 años de edad.

En los pacientes menores de 12 años que recibieron 60 UI/kg (50 a 75 UI/kg) dos veces por semana, el nivel plasmático medio del factor VIII en estado estacionario antes de su administración en el tratamiento profiláctico fue de 1,5 UI/dl (IC del 95%: 1,2; 1,9).

Duración prevista de la actividad del factor VIII superior al 5%

Los perfiles de actividad del factor VIII en estado estacionario se simularon utilizando un modelo monocompartimental con cinética de eliminación de primer orden y con parámetros farmacocinéticos de clearance (CL) y volumen de distribución (Vss) en estado estacionario.

Las predicciones farmacocinéticas mostraron que los pacientes tratados cada 3 a 4 días (72 a 95% de las veces) generalmente tenían una actividad del factor VIII superior al 5% (es decir, una hemofilia leve). Los pacientes tratados con 75 UI/kg cada 7 días deberían tener una actividad de factor VIII superior al 5% en el 57% de los casos.

Datos preclínicos de seguridad

Esperoct® fue administrado como parte de un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas inmunodeficientes (50 a 1200 UI/kg/4 días durante 52 semanas). No se produjeron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento ni resultados no deseados. El PEG no pudo detectarse en el tejido cerebral (incluyendo el plexo coroideo) por medio de una tinción inmunohistoquímica específica del PEG.

No se observaron efectos sobre los parámetros de seguridad farmacológica (funciones cardiovascular, renal, respiratoria y central) en monos cynomolgus machos que recibieron Esperoct® hasta 2500 UI/kg/3 días.

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Esperoct® ni estudios para determinar los efectos de Esperoct® en la genotoxicidad, la fertilidad y las funciones de reproducción y de desarrollo. Se realizó una revisión del potencial carcinogénico de Esperoct® y no se detectó ningún riesgo carcinogénico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Control del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda controlar adecuadamente los niveles del factor VIII para ajustar la dosis a administrar y la frecuencia de administración de Esperoct®. La respuesta al factor VIII varía de un paciente a otro, lo que puede resultar en diferentes vidas medias y recuperaciones incrementales. Especialmente en el caso de las intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial monitorear de cerca el tratamiento de sustitución del factor VIII midiendo la actividad del factor VIII en plasma.

La actividad del factor VIII de Esperoct® puede medirse de manera más confiable mediante análisis convencionales del factor VIII, tales como la prueba de coagulación de una etapa o el ensayo cromogénico.

Ciertos reactivos a base de sílice (por ejemplo, APTT-SP, STA-PTT, TriniCLOT) no deben usarse en la prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII, ya que pueden causar una subestimación. Esto es particularmente importante en caso de cambio de laboratorio y/o de los reactivos utilizados en el análisis.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento de sustitución dependerán de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y magnitud de la hemorragia y del nivel de actividad del factor VIII deseado, además del estado clínico del paciente. La cantidad de factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), de acuerdo con el estándar de concentrado actual de la OMS para concentrados estándar de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa en porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales por dl (en relación con el estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Tratamiento a demanda y tratamiento de episodios hemorrágicos

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) × 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética (por ejemplo, vida media, recuperación in vivo) y la respuesta clínica de los pacientes puede variar de un paciente a otro. La dosis y la frecuencia de administración de Esperoct® deben basarse en la respuesta clínica individual.

En la Tabla 2 se incluyen las guías para la dosificación de Esperoct® para el tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios hemorrágicos. Se deben mantener los niveles de actividad del factor VIII en los niveles plasmáticos indicados o por encima de ellos (en UI/dl o % de lo normal). La frecuencia de administración y la duración del tratamiento deben ajustarse caso por caso para lograr una eficacia clínica óptima.

Tabla 2: Guías para el tratamiento de los episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de la hemorragia	Nivel requerido de factor VIII (UI/dl o % de lo normal)^a	Frecuencia de administración de la dosis (horas) / Duración del tratamiento (días)
<i>Leve</i> Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o sangrado leve de la cavidad bucal	20–40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos durante 1 día hasta el final del episodio de sangrado (que se manifiesta como dolor) o hasta que se logre la recuperación.
<i>Moderada</i> Hemartrosis, hemorragia muscular o hematomas más extensos	30–60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más, hasta que el dolor y el deterioro agudo hayan desaparecido.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Grado de la hemorragia	Nivel requerido de factor VIII (UI/dl o % de lo normal)^a	Frecuencia de administración de la dosis (horas) / Duración del tratamiento (días)
<i>Hemorragias graves o potencialmente fatales</i>	60–100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo haya desaparecido.

^a La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) × 0,5 (UI/kg por UI/dl).

Tratamiento perioperatorio

La dosis y los intervalos de administración durante la cirugía dependen de la intervención y de la práctica local. La frecuencia de la administración y la duración del tratamiento se deben ajustar a la respuesta clínica individual.

En la tabla 3 se incluyen recomendaciones generales para la dosificación de Esperoct® para el tratamiento perioperatorio. Se debe considerar la posibilidad de mantener la actividad del factor VIII dentro o por encima del rango objetivo.

Tabla 3: Guías para la administración de Esperoct® para el tratamiento perioperatorio

Tipo de intervención quirúrgica	Nivel requerido de factor VIII (%) (UI/dl o % de lo normal)^a	Frecuencia de administración (horas) / Duración del tratamiento (días)
<i>Cirugía menor incluyendo extracción dental</i>	30–60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que comience la recuperación.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta alcanzar una adecuada cicatrización, luego continuar el tratamiento durante por lo menos 7 días adicionales para mantener la actividad del factor VIII de 30 a 60% (UI/dl).

^a La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (en kg) × aumento esperado del factor VIII (en %) (UI/dl) × 0,5 (UI/kg por UI/dl)

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (a partir de los 12 años de edad): la dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kg de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el régimen de dosificación puede ser ajustado a 50 UI/kg cada 3-4 días o a 75 UI/kg cada 7 días, en función de la respuesta del paciente (baja tasa de hemorragia de 0-2 episodios en los últimos 6 meses) y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): deberá administrarse una dosis de 65 UI (50 a 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal, dos veces por semana.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Modo de administración

Vía intravenosa.

Esperoct® se debe administrar mediante inyección intravenosa (durante aproximadamente 2 minutos) luego de la reconstitución del polvo liofilizado con 4 ml de solvente de cloruro de sodio 0,9% (incluido).

Esperoct® no debe mezclarse ni reconstituirse con otras soluciones inyectables que no sean el solvente de cloruro de sodio suministrado.

No administrar Esperoct® reconstituido en los mismos tubos o recipientes que hubieran contenido otros medicamentos.

Para las instrucciones correspondientes a la reconstitución del medicamento antes de su administración, ver "*Precauciones de manipulación*".

Se requiere un entrenamiento adecuado si la administración debe ser realizada por el paciente o un cuidador.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados en la sección "*Composición*".

Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hipersensibilidad

El tratamiento con Esperoct® puede causar reacciones típicas de hipersensibilidad alérgica. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster que pueden provocar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Se debe informar a los pacientes que si aparecen síntomas de hipersensibilidad deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con Esperoct® y consultar a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad (urticaria localizada, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión arterial y anafilaxia).

En caso de shock anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) usando el ensayo Bethesda modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. Los inhibidores a veces pueden formarse incluso después de los primeros 100 días de exposición.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (de título bajo) en pacientes previamente tratados, con una duración de exposición superior a 100 días y que tenían antecedentes de formación de inhibidores después de pasar de un producto de factor VIII a otro. Por consiguiente, se recomienda que todos los pacientes sean monitoreados cuidadosamente para detectar la presencia de inhibidores después de cambiar de medicamento.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor. Los inhibidores de título bajo, que solo están presentes temporalmente o que permanecen en un título bajo, tienen menor riesgo de respuesta clínica insuficiente que aquellos con título alto.

En general, todos los pacientes tratados con medicamentos con factor VIII deben ser monitoreados de cerca a fin de que sea posible detectar la presencia de inhibidores mediante observaciones clínicas y análisis de laboratorio adecuados. Si no se alcanza la actividad esperada del factor VIII en plasma, o si la hemorragia no puede controlarse con una dosis adecuada, se debe verificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea efectivo. En este caso, se deben considerar otras opciones de tratamiento. El tratamiento de estos pacientes debe ser realizado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Actividad reducida del factor VIII en pacientes previamente tratados

En informes post-comercialización, se informó una actividad reducida del factor VIII en pacientes previamente tratados, en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables. La actividad reducida del factor VIII se observó en el momento del cambio de tratamiento a Esperoct®. Se debe considerar la determinación de la actividad del factor VIII con mediciones adecuadas al cambiar de tratamiento.

Respuesta al tratamiento en pacientes no tratados previamente (PNTP)

En algunos pacientes no tratados previamente (PNTP), se ha observado una disminución en la recuperación incremental (IR) del factor VIII, en ausencia de inhibidores de factor VIII detectables. La disminución de la IR del factor VIII ocurrió después de sólo unas pocas exposiciones a Esperoct® y fue generalmente transitoria. En todos los pacientes (PNTP sin inhibidores de factor VIII detectables), se observó una disminución de la RI al mismo tiempo que aumentaban los títulos de IgG anti-PEG. Se recomienda el monitoreo de los PNTP, que incluye el control de la actividad del factor VIII después de la administración.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, tales como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Consideraciones relacionadas con los excipientes

Este medicamento contiene, luego de la reconstitución, 30,5 mg de sodio por vial. Esto corresponde al 1,5% de la dosis diaria de 2,0 g de sodio recomendada por la OMS para los adultos.

Niños y adolescentes

Las advertencias y las precauciones especiales de uso mencionadas aplican tanto para los adultos como para los niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Esperoct® no tiene influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Interacción con otros medicamentos

No se han notificado interacciones entre los productos de factor VIII de coagulación humana (ADNr) y otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Esperoct®. Debido a la baja incidencia de la hemofilia A en las mujeres, no se dispone de datos clínicos sobre el uso de Esperoct® durante el embarazo o la lactancia. Por lo tanto, Esperoct® no debe usarse durante el embarazo o la lactancia a menos que sea estrictamente necesario.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones alérgicas (como hipersensibilidad, erupción cutánea, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden producir una anafilaxia grave (incluido shock anafiláctico).

En muy raras ocasiones se ha observado la aparición de anticuerpos dirigidos contra las proteínas de hámster asociados a reacciones de hipersensibilidad.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen estos inhibidores, la situación se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. En estos casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas, listadas en la Tabla 4 y Tabla 5, son catalogadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA y a la frecuencia según lo siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse sobre la base de los datos disponibles).

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Pacientes previamente tratados

En la Tabla 4 se presenta la frecuencia de las reacciones adversas que se produjeron en 270 pacientes con hemofilia A grave (<1% de actividad del factor VIII endógeno), tratados previamente (PTP) y sin antecedentes de inhibidores, en cinco estudios clínicos multicéntricos, prospectivos.

*Tabla 4: Frecuencia de las reacciones adversas en los estudios clínicos en PTP **

Clasificación de órganos del sistema MeDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente***
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de inyección	Reacciones en el sitio de inyección **	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea Eritema Prurito	Frecuente
Investigaciones	Disminución del factor VIII de coagulación	Desconocida****

* PTP: pacientes tratados previamente.

** Las reacciones en el sitio de inyección incluyen: reacción en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de la punción vascular, reacción en el sitio de infusión, enrojecimiento de la piel en el sitio de inyección, erupción cutánea en el sitio de inyección, dolor en el sitio de la punción vascular e hinchazón en el sitio de inyección.

*** Frecuencia basada en estudios de todos los medicamentos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave.

**** Basado en informes post-comercialización.

Pacientes no tratados previamente

En la Tabla 5 se presenta la frecuencia de las reacciones adversas que se observaron en 81 sujetos.

*Tabla 5: Frecuencia de las reacciones adversas en los estudios clínicos en PNT**

Clasificación de órganos del sistema MeDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII**	Muy frecuente

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Clasificación de órganos del sistema MeDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de inyección	Reacciones en el sitio de inyección ***	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea Eritema	Frecuente

*PNT: pacientes no tratados previamente.

** Incluye a los pacientes con inhibidor del factor VIII confirmado en la población de pacientes en riesgo (con al menos 10 días de exposición).

*** El término preferido "Reacciones en el sitio de inyección" incluye: hinchazón en el sitio de la inyección y hematoma en el sitio de la punción vascular.

Población pediátrica

Pacientes tratados previamente: el perfil de seguridad de Esperoct® no mostró diferencias entre niños, adolescentes y adultos tratados previamente.

SOBREDOSIFICACIÓN

En estudios clínicos con Esperoct®, no se ha notificado ninguna sobredosificación de Esperoct® a dosis de hasta 114 UI/kg. No se ha informado ningún síntoma clínico asociado con la sobredosificación de Esperoct®.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

PRESENTACIÓN

Cada envase de Esperoct® de 500 UI (125 UI/ml), 1000 UI (250 UI/ml), 1500 UI (375 UI/ml), 2000 UI (500 UI/ml) y 3000 UI (750 UI/ml) de polvo liofilizado y solvente para solución inyectable contiene:

- 1 vial de vidrio (tipo I) conteniendo el polvo liofilizado, con un tapón de liofilización de goma de clorobutilo y una tapa snap-off de aluminio y plástico.
- 1 jeringa prellenada conteniendo 4 ml de solvente de reconstitución, con un émbolo de goma (bromobutilo), un tope (polipropileno) y un capuchón de goma (bromobutilo).

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

- 1 varilla del émbolo.
- 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución.

Los tapones de goma, el capuchón de goma y el émbolo de goma no contienen látex natural.

Puede que no todas las presentaciones se encuentren comercializadas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

El medicamento no debe usarse luego de la fecha que se indica en el envase después de la palabra "Vence".

Vial sin abrir (antes de la reconstitución):

Almacenar en heladera (2°C-8°C). No congelar. Durante la vida útil, el producto puede ser almacenado:

- a temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por hasta 12 meses o
- por encima de la temperatura ambiente (entre $>30^{\circ}\text{C}$ y 40°C) por hasta 3 meses.

Una vez que el producto ha sido almacenado fuera de la heladera, no debe volver a colocarse en la heladera para su almacenamiento.

Anote el inicio del período de almacenamiento y la temperatura de almacenamiento fuera de la heladera en el espacio previsto para eso en el envase.

Mantener el vial dentro de su envase original para protegerlo de la luz.

Vial abierto (después de la reconstitución):

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución.

Se ha demostrado la estabilidad química y física "en uso" durante:

- 24 horas cuando se almacena en la heladera (2°C - 8°C) o
- 4 horas cuando se almacena a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ o
- 2 horas si se almacena entre $>30^{\circ}\text{C}$ y 40°C para productos que, antes de su reconstitución, no hayan sido almacenados más de 3 meses por encima de la temperatura ambiente (entre $>30^{\circ}\text{C}$ y 40°C).

Si el medicamento no se utiliza inmediatamente, el usuario es responsable de los tiempos de almacenamiento durante el uso y de las condiciones de almacenamiento antes del uso. Se recomienda no almacenar ni utilizar el medicamento durante períodos más prolongados que los mencionados anteriormente, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones estériles controladas y validadas.

La preparación reconstituida debe ser almacenada en el vial.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

PRECAUCIONES DE MANIPULACIÓN

Esperoct® debe administrarse por vía intravenosa después de la reconstitución del polvo liofilizado con el solvente proporcionado en la jeringa. Después de la reconstitución, la solución es un líquido transparente e incoloro sin partículas visibles. El medicamento reconstituido se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas o coloración antes de su administración. La solución debe ser transparente e incolora. No utilizar las soluciones turbias o que presentan depósitos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de su administración, ver el prospecto incluido en el envase.

La velocidad de administración de aproximadamente 2 minutos debe ajustarse de acuerdo con el estado del paciente.

También necesitará un set de infusión (sonda y aguja mariposa), toallitas estériles con alcohol, gasas y apósitos. Estos elementos no están incluidos en el envase de Esperoct®.

Siempre utilice una técnica aséptica.

Descarte

Después de la inyección, desechar de forma segura la jeringa con el set de infusión y el vial con el adaptador de vial.

Todo medicamento no utilizado o material de descarte debe eliminarse de acuerdo con la normativa local vigente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.382

Disposición N° ...

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Domingo de Acassuso 3780/90, 1° Piso "A" (Noreste),

Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Servicio de Atención al Cliente:

0800-345-NOVO (6686)

atencioncli@novonordisk.com

Vial con polvo liofilizado elaborado por:

Novo Nordisk A/S

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

Hagedornsvej 1, 2820 Gentofte,
Dinamarca

Jeringa prellenada de solvente elaborada por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen,
Alemania

Acondicionado por:

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, 4400 Kalundborg,
Dinamarca

Esperoct® es una marca registrada propiedad de Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.

© 2023

Novo Nordisk A/S

Nota: en caso de implementarse otros sitios elaboradores o combinaciones, los datos serán actualizados en las artes a ser comercializadas de acuerdo a lo autorizado en el certificado del producto y disposiciones modificatorias aprobadas por ANMAT, sin solicitud de modificación de información en rótulos y prospectos.

IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2024-104779795-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Septiembre de 2024

Referencia: Prospecto ESPEROCT

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.09.25 14:55:54 -03:00

Marina Alejandra Rossi
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: 2024.09.25 14:55:54 -03:00