ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ELOCTA 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

ELOCTA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

ELOCTA 750 UI poudre et solvant pour solution injectable

ELOCTA 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

ELOCTA 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable

ELOCTA 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

ELOCTA 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

ELOCTA 4000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ELOCTA 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 250 UI d'efmoroctocog alfa.
ELOCTA contient environ 83 UI/mL de facteur VIII de coagulation humain recombinant, efmoroctocog alfa, après reconstitution.

ELOCTA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 500 UI d'efmoroctocog alfa. ELOCTA contient environ 167 UI/mL d'efmoroctocog alfa recombinant, après reconstitution.

ELOCTA 750 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 750 UI d'efmoroctocog alfa. ELOCTA contient environ 250 UI/mL d'efmoroctocog alfa recombinant, après reconstitution.

ELOCTA 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 1 000 UI d'efmoroctocog alfa. ELOCTA contient environ 333 UI/mL d'efmoroctocog alfa recombinant, après reconstitution.

ELOCTA 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 1 500 UI d'efmoroctocog alfa. ELOCTA contient environ 500 UI/mL d'efmoroctocog alfa recombinant, après reconstitution.

ELOCTA 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 2 000 UI d'efmoroctocog alfa. ELOCTA contient environ 667 UI/mL d'efmoroctocog alfa recombinant, après reconstitution.

ELOCTA 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 3 000 UI d'efmoroctocog alfa. ELOCTA contient environ 1 000 UI/mL d'efmoroctocog alfa recombinant, après reconstitution.

ELOCTA 4000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 4 000 UI d'efmoroctocog alfa. ELOCTA contient environ 1 333 UI/mL d'efmoroctocog alfa recombinant, après reconstitution.

L'activité (Unités Internationales, UI) est déterminée par la méthode chromogénique de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique d'ELOCTA est de 4 000 – 10 200 UI/mg de protéine.

L'efmoroctocog alfa est un facteur VIII de coagulation humain recombinant fusionné au fragment Fc d'une immunoglobuline humaine [rFVIIIFc] de 1 890 acides aminés. Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) sans aucun ajout de protéines exogènes d'origine humaine ou animale lors des étapes de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.

Excipient à effet notoire
0,6 mmol (ou 14 mg) de sodium par flacon.
0,4 mg de polysorbate 20 par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre : poudre ou agglomérat lyophilisé, blanc à blanc cassé.
Solvant : solution limpide et incolore d'eau pour préparations injectables.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

ELOCTA est indiqué dans toutes les tranches d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Surveillance thérapeutique
Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié du taux de facteur VIII plasmatique par dosage chronométrique (test de coagulation en un temps) ou par dosage chromogénique afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse au facteur VIII peut différer d'un patient à l'autre, entraînant des demi-vies et des récupérations variables. Chez les patients présentant une insuffisance pondérale ou un surpoids, il peut être nécessaire d'ajuster la dose définie selon le poids corporel. Dans le cas particulier d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement de substitution par une mesure de l'activité coagulante plasmatique du facteur FVIII de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Lorsqu'un test de coagulation *in vitro* en un temps basé sur le temps de céphaline activé (TCA) est utilisé pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats concernant l'activité plasmatique du facteur VIII peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et par l'étalon de référence utilisés pour le test. Il peut également y avoir des différences significatives entre les résultats obtenus par un test de coagulation en un temps basé sur le TCA et les résultats obtenus par un dosage chromogénique selon la Ph. Eur. Ce point est particulièrement important lors d'un changement de laboratoire et/ou de réactif utilisé pour le test.

Posologie
La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII Fc recombinant administrées est exprimé en UI, conformément au standard actuel de l'OMS pour les produits contenant du facteur VIII. L'activité coagulante du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en UI (par rapport au Standard International du facteur VIII plasmatique).

Une UI d'activité du facteur VIII Fc recombinant correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande
Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII Fc recombinant est basé sur des données empiriques selon lesquelles 1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dL. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'Unités (UI) nécessaires = poids corporel (kg) × augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dL) × 0,5 (UI/kg par UI/dL)

La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées selon l'efficacité clinique au cas par cas.

En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou en UI/dL) pendant la période correspondante. Le tableau 1 peut être utilisé pour établir la posologie lors d'épisodes hémorragiques et lors de chirurgies :

Tableau 1 : tableau pour établir la posologie d'ELOCTA lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies

Degré d'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20 – 40	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation. [1]
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 – 60	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë. [1]
Hémorragie engageant le pronostic vital	60 – 100	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30 – 60	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
Chirurgie majeure	80 – 100 (pré et postopératoire)	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures, selon les besoins, jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL).

[1] Chez certains patients et dans certaines circonstances, l'intervalle entre les doses peut être prolongé jusqu'à 36 heures. Voir la rubrique 5.2 pour les données pharmacocinétiques.

Prophylaxie
Pour la prophylaxie à long terme, la dose recommandée est de 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel à des intervalles allant de 3 à 5 jours. La dose peut être ajustée dans un intervalle de 25 à 65 UI/kg selon la réponse du patient (voir rubriques 5.1 et 5.2).
Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, il peut être nécessaire de raccourcir les intervalles entre les injections ou d'administrer des doses plus élevées.

Personnes âgées
L'expérience chez les patients âgés de ≥ 65 ans est limitée.

Population pédiatrique
Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, une administration plus fréquente ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires (voir rubrique 5.1). Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte.

Mode d'administration
ELOCTA est destiné à une administration par voie intraveineuse.

ELOCTA doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit d'administration devra être déterminé en fonction du niveau de confort du patient et ne devra pas dépasser 10 mL/min au maximum.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec ELOCTA. En cas de survenue de symptômes d'hypersensibilité, il faut conseiller aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes de réactions d'hypersensibilité tels que urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard relatif à l'état de choc doit être instauré.

Inhibiteurs
La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre des sites du facteur VIII impliquées dans l'activité procoagulante, qui sont mesurées en unités Bethesda (UB) par mL de plasma par le test modifié. Le risque d'apparition d'inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII. Ce risque est le plus élevé pendant les 50 premiers jours d'exposition, mais il reste présent tout au long de la vie même s'il est peu fréquent.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre d'inhibiteurs présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

D'une manière générale, tous les patients traités avec un facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'examens cliniques et biologiques appropriés afin de détecter l'apparition éventuelle d'inhibiteurs. Si le taux d'activité plasmatique du facteur VIII attendu n'est pas atteints ou si l'épisode hémorragique n'est pas contrôlé malgré l'administration d'une dose appropriée, une recherche de la présence d'inhibiteurs du facteur VIII doit être réalisée. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut être inefficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. La prise en charge de ces patients doit être effectuée par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Événements cardiovasculaires
Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants, le traitement par FVIII substitutif peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter
Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Population pédiatrique
Les mises en garde et précautions s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants et aux adolescents.

Considérations relatives aux excipients
Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Toutefois, selon le poids corporel du patient et la posologie, il est possible que le patient reçoive plus d'un flacon (voir rubrique 2 pour les informations relatives au contenu d'un flacon). Cela doit être pris en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Polysorbate
Ce médicament contient 0,4 mg de polysorbate 20 par flacon. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été rapportée entre le facteur VIII de coagulation humain (ADNr) et d'autres médicaments. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Le facteur VIII n'a fait l'objet d'aucune étude sur les fonctions de reproduction chez l'animal. Une étude sur le passage transplacentaire a été effectuée chez la souris avec ELOCTA (voir rubrique 5.3). En raison de la rareté de l'hémophilie A chez la femme, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse ou l'allaitement. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ELOCTA n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (se manifestant par des symptômes tels que : un angiœdème, une sensation de brûlure et de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées vasomotrices, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées dans de rares cas et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec ELOCTA. La détection d'inhibiteurs se manifestera par une réponse clinique insuffisante. Il est alors recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Liste des effets indésirables
Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables selon la classification de systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés). Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les études cliniques ayant porté sur un total de 379 patients atteints d'hémophilie A sévère, dont 276 étaient des patients précédemment traités (PPT) et 103 étaient des patients non traités précédemment (PUP, *previously untreated patients*). Pour plus de précisions sur les études cliniques, voir rubrique 5.1.

Les fréquences sont définies selon les critères suivants : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : effets indésirables signalés avec ELOCTA au cours des essais cliniques[1]

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence[1]
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPT)[2] Très fréquent (PUP)[2]
Affections du système nerveux	Céphalées	Peu fréquent
	Sensation vertigineuse	Peu fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
Affections cardiaques	Bradycardie	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Peu fréquent
	Bouffées de chaleur	Peu fréquent
	Angiopathie[4]	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale basse	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash papuleux	Fréquent (PUP)[3]
	Éruption cutanée	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Peu fréquent
	Myalgie	Peu fréquent
	Dorsalgie	Peu fréquent
	Gonflement articulaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose liée au dispositif	Fréquent (PUP)[3]
	Malaise	Peu fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent
	Sensation de froid	Peu fréquent
	Sensation de chaleur	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Hypotension liée à la procédure	Peu fréquent

PPT = patients précédemment traités (*previously treated patients*), PUP = patients non traités précédemment (*previously-untreated patients*).
[1] Les effets indésirables et les fréquences reposent uniquement sur ce qui a été observé chez les PPT, sauf indication contraire.
[2] La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère.
[3] Les effets indésirables et les fréquences reposent uniquement sur ce qui a été observé chez les PUP.
[4] Termes utilisés par l'investigateur : douleur vasculaire après injection d'ELOCTA.

Population pédiatrique
Concernant les effets indésirables, il n'a pas été observé de différence entre les populations pédiatriques et adultes. La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé
déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteur VIII de coagulation sanguine, Code ATC : B02BD02

Mécanisme d'action
Le complexe facteur VIII/facteur von Willebrand se compose de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) aux fonctions physiologiques différentes. Lorsqu'il est administré à un patient hémophile, le facteur VIII se lie au facteur von Willebrand présent dans la circulation du patient. Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine, conduisant à la formation d'un caillot.

L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée à l'X, qui est due à une diminution du taux de facteur VIII:C fonctionnel et se traduit par des hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, lesquelles surviennent spontanément ou à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement de substitution augmente les taux plasmatiques de facteur VIII, ce qui permet une correction temporaire du déficit et de la tendance hémorragique.

Il est à noter que le taux de saignement annualisé (TSA) ne peut pas être comparé entre différents concentrés de facteur et entre différentes études cliniques.

ELOCTA (efmoroctocog alfa) est une protéine de fusion entièrement recombinante disposant d'une demi-vie prolongée. ELOCTA est composé d'un facteur VIII de coagulation humain recombinant délété du domaine B lié de façon covalente au fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1). La région Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) se lie au récepteur Fc néonatal (FcRn). Ce récepteur exprimé tout au long de la vie est l'acteur principal d'une voie naturelle qui protège les immunoglobulines (IgG) contre la dégradation lysosomale, les maintenant plus longtemps dans la circulation sanguine, par un phénomène de recyclage et prolongeant ainsi leur demi-vie plasmatique. L'efmoroctocog alfa se lie au récepteur Fc néonatal, exploitant cette même voie naturelle qui retarde la dégradation lysosomale de la substance active et lui confère une demi-vie plasmatique plus longue que celle du facteur VIII endogène.

Efficacité et sécurité cliniques
La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'ELOCTA chez les patients précédemment traités (PPT) ont été évaluées dans le cadre de 2 études pivots de phase 3 internationales, en ouvert, Étude I et Étude II (voir Population pédiatrique), et d'une étude d'extension (Étude III) d'une durée qui est allée jusqu'à quatre ans. Au total, 276 PPT ont été suivi sur un total de 80 848 jours d'exposition, avec une durée médiane de 294 (intervalle : 1-735) jours d'exposition par patient. Par ailleurs, une étude de phase 3 (Étude IV) a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'ELOCTA chez des patients non traités précédemment (PUP) (voir Population pédiatrique).

Dans l'Étude I, 165 patients de sexe masculin (âgés de 12 à 65 ans) atteints d'hémophilie A sévère et préalablement traités ont été recrutés. Les sujets qui recevaient un traitement prophylactique avant leur entrée dans l'étude ont été placés dans le groupe de prophylaxie individualisée. Les sujets qui recevaient un traitement à la demande avant leur entrée dans l'étude pouvaient soit rejoindre le groupe de prophylaxie individualisée soit être randomisés pour intégrer les groupes de prophylaxie hebdomadaire ou de traitement à la demande.

Traitements prophylactiques :
Prophylaxie individualisée : 25 à 65 UI/kg tous les 3 à 5 jours.
Prophylaxie hebdomadaire : 65 UI/kg

Sur les 153 sujets ayant terminé l'Étude I, 150 ont été recrutés dans l'Étude III (étude d'extension). La durée totale médiane de participation à l'Étude I + III a été de 4,2 ans et le nombre médian de jours d'exposition a été de 309.

Prophylaxie individualisée : la consommation annuelle médiane de facteur a été de 4 212 UI/kg (min. 2 877, max. 7 943) dans l'Étude I et de 4 223 UI/kg (min. 2 668, max. 8 317) dans l'Étude III. Les taux de saignement annualisés (TSA) médians correspondants ont été de 1,60 (min. 0, max. 18,2) et 0,74 (min. 0, max. 15,6).

Prophylaxie hebdomadaire : la consommation annuelle médiane de facteur a été de 3 805 UI/kg (min. 3 353, max. 6 196) dans l'Étude I et de 3 510 UI/kg (min. 2 758, max. 3 984) dans l'Étude III. Les TSA médians correspondants ont été de 3,59 (min. 0, max. 58,0) et 2,24 (min. 0, max. 17,2).

Traitement à la demande : la consommation annuelle médiane de facteur a été de 1 039 UI/kg (min. 280, max. 3 571) pour 23 patients randomisés dans le groupe de traitement à la demande dans l'Étude I et de 671 UI/kg (min. 286, max. 913) pour 6 patients restés sous traitement à la demande pendant au moins un an dans l'Étude III.

Les sujets passés d'un traitement à la demande à une prophylaxie hebdomadaire au cours de l'Étude III ont présenté un TSA médian de 1,67.

Traitement des épisodes hémorragiques : 2 490 événements hémorragiques ont été traités au cours des Études I et III, avec une dose médiane de 43,8 UI/kg (min. 13,0, max. 172,8) pour contrôler chaque saignement. 79,2 % des premières injections ont été évaluées comme excellentes ou bonnes par les patients.

Prise en charge péri-opératoire (prophylaxie chirurgicale) : au total, 48 interventions chirurgicales majeures ont été réalisées et évaluées chez 34 sujets de l'Étude I et de l'Étude III. La réponse hémostatique a été évaluée par les médecins comme excellente lors de 41 des 44 interventions chirurgicales majeures et comme bonne pour 3 sur 44. La dose médiane nécessaire pour maintenir l'hémostase au cours de la chirurgie a été de 60,6 UI/kg (min. 38, max. 158).

Population pédiatrique
Au total, 71 patients pédiatriques âgés de < 12 ans, de sexe masculin, atteints d'hémophilie A sévère et déjà traités précédemment, ont été recrutés dans l'étude II. Sur les 71 sujets recrutés, 69 ont reçu au moins 1 dose d'ELOCTA et étaient évaluables pour les critères d'efficacité (35 âgés de < 6 ans et 34 âgés de 6 à < 12 ans). Le traitement prophylactique initial était constitué de 25 UI/kg le premier jour, suivi de 50 UI/kg le quatrième jour. Une dose allant jusqu'à 80 UI/kg et un intervalle d'administration réduit à seulement 2 jours étaient autorisés et ont été utilisés chez un nombre limité de patients. Sur les 67 sujets ayant terminé l'Étude II, 61 ont été recrutés dans l'Étude III (étude d'extension). La durée totale médiane de participation à l'Étude II + III a été de 3,4 ans et le nombre médian de jours d'exposition a été de 332.

Prophylaxie, âge < 6 ans : l'intervalle médian entre les doses a été de 3,50 jours dans l'Étude II et l'Étude III. La consommation annuelle médiane de facteur a été de 5 146 UI/kg (min. 3 695, max. 8 474) dans l'Étude II et de 5 418 UI/kg (min. 3 435, max. 9 564) dans l'Étude III. Les taux de saignement annualisés (TSA) médians correspondants ont été de 0,00 (min. 0, max. 10,5) et 1,18 (min. 0, max. 9,2).

Prophylaxie, âge de 6 à 12 ans : l'intervalle médian entre les doses a été de 3,49 jours dans l'Étude II et de 3,50 jours dans l'Étude III. La consommation annuelle médiane de facteur a été de 4 700 UI/kg (min. 3 819, max. 8 230) dans l'Étude II et de 4 990 UI/kg (min. 3 856, max. 9 527) dans l'Étude III. Les TSA médians correspondants ont été de 2,01 (min. 0, max. 27,2) et 1,59 (min. 0, max. 8,0).

12 sujets adolescents âgés de 12 à 18 ans ont été inclus dans la population d'étude chez l'adulte sous traitement prophylactique. Leur consommation annuelle médiane de facteur a été de 5 572 UI/kg (min. 3 849, max. 7 035) dans l'Étude I et de 4 456 UI/kg (min. 3 563, max. 8 011) dans l'Étude III. Les TSA médians correspondants ont été de 1,92 (min. 0, max. 7,1) et 1,25 (min. 0, max. 9,5).

Traitement des épisodes hémorragiques : au cours des Études II et III, 447 événements hémorragiques ont été traités, avec une dose médiane de 63 UI/kg (min. 28, max. 186) pour contrôler chaque saignement. 90,2 % des premières injections ont été évaluées comme excellentes ou bonnes par les patients et leurs aidants.

L'Étude IV a évalué 103 patients de sexe masculin âgés de < 6 ans atteints d'hémophilie A sévère non traités précédemment (PUP). Les patients ont été suivis pendant un total de 11 255 jours d'exposition, avec un nombre médian de 100 (intervalle : 0 à 649) jours d'exposition par patient. La plupart des sujets ont d'abord reçu un traitement épisodique (N = 81), puis sont passés à un traitement prophylactique (N = 69). À un moment ou un autre de l'étude, 89 PUP ont reçu une prophylaxie. La dose initiale recommandée sous prophylaxie était de 25-80 UI/kg à 3-5 jours d'intervalle. Pour les sujets sous prophylaxie, la médiane des doses hebdomadaires moyennes a été de 101,4 UI/kg (intervalle : 28,5-776,3 UI/kg) et l'intervalle d'administration médian a été de 3,87 jours (intervalle : 1,1 à 7 jours). La consommation annuelle médiane de facteur a été de 3 971,4 UI/kg. Le taux de saignement annualisé a été de 1,49 (min. 0,0, max. 18,7).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Toutes les études pharmacocinétiques avec ELOCTA ont été menées chez des patients atteints d'hémophilie A sévère préalablement traités. Les données présentées dans cette rubrique ont été obtenues au moyen de dosages chronométriques et chromogéniques. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus par dosages chromogéniques ont été similaires à ceux obtenus par dosages chronométriques.

Les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées chez 28 sujets (âgés de ≥ 15 ans) ayant reçu ELOCTA (rFVIIIFc). Après une période de sevrage thérapeutique d'au moins 96 heures (4 jours), les sujets ont reçu une dose unique de 50 UI/kg d'ELOCTA. Des échantillons pour analyse pharmacocinétique ont été prélevés avant administration, puis à 7 reprises jusqu'à 120 heures (5 jours) après administration. Les paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration de 50 UI/kg d'ELOCTA sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3 : paramètres pharmacocinétiques d'ELOCTA par dosage chronométrique

Paramètres pharmacocinétiques[1]	ELOCTA (IC à 95 %)
	N = 28
Récupération incrémentielle (UI/dL par UI/kg)	2,24 (2,11 – 2,38)
ASC/dose (UI*h/dL par UI/kg)	51,2 (45,0 – 58,4)
C_{max} (UI/dL)	108 (101 – 115)
CL (mL/h/kg)	1,95 (1,71 – 2,22)
$t_{½}$ (h)	19,0 (17,0 – 21,1)
TRM (h)	25,2 (22,7 – 27,9)
$V_{éq.}$ (mL/kg)	49,1 (46,6 – 51,7)

[1] Les paramètres pharmacocinétiques présentés correspondent aux moyennes géométriques (IC à 95 %).
Abréviations : IC = intervalle de confiance ; C_{max} = activité maximale ; ASC = aire sous la courbe de l'activité du FVIII en fonction du temps ; $t_{½}$ = demi-vie terminale ; CL = clairance ; $V_{éq.}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre ; TRM = temps de résidence moyen.

Tableau 4 : paramètres pharmacocinétiques d'ELOCTA par dosage chromogénique

Paramètres pharmacocinétiques[1]	ELOCTA (IC à 95 %)
	N = 27
Récupération incrémentielle (UI/dL par UI/kg)	2,49 (2,28 – 2,73)
ASC/dose (UI*h/dL par UI/kg)	47,5 (41,6 – 54,2)
C_{max} (UI/dL)	131 (104 – 165)
CL (mL/h/kg)	2,11 (1,85 – 2,41)
$t_{½}$ (h)	20,9 (18,2 – 23,9)
TRM (h)	25,0 (22,4 – 27,8)
$V_{éq.}$ (mL/kg)	52,6 (47,4 – 58,3)

[1] Les paramètres pharmacocinétiques présentés correspondent aux moyennes géométriques (IC à 95 %).
Abréviations : IC = intervalle de confiance ; C_{max} = activité maximale ; ASC = aire sous la courbe de l'activité du FVIII en fonction du temps ; $t_{½}$ = demi-vie terminale ; CL = clairance ; $V_{éq.}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre ; TRM = temps de résidence moyen.

Les données pharmacocinétiques démontrent que la demi-vie plasmatique d'ELOCTA est prolongée.

Population pédiatrique
Les paramètres pharmacocinétiques d'ELOCTA ont été déterminés chez des adolescents au cours de l'étude I (les prélèvements pour analyse pharmacocinétique ont été réalisés avant administration, puis à de multiples reprises jusqu'à 120 heures [5 jours] après administration) et chez des enfants dans l'étude II (les prélèvements pour analyse pharmacocinétique ont été réalisés avant administration, puis à de multiples reprises jusqu'à 72 heures [3 jours] après administration). Les tableaux 5 et 6 présentent les paramètres pharmacocinétiques calculés sur la base des données pédiatriques recueillies chez les sujets âgés de moins de 18 ans.

Tableau 5 : paramètres pharmacocinétiques d'ELOCTA chez les sujets pédiatriques par dosage chronométrique

Paramètres pharmacocinétiques[1]	**Étude II**			**Étude I***
	< 6 ans	**6 à < 12 ans**		**12 à < 18 ans**
	N = 23	N = 31		N = 11
Récupération incrémentielle (UI/dL par UI/kg)	1,90 (1,79 – 2,02)	2,30 (2,04 – 2,59)		1,81 (1,56 – 2,09)
ASC/dose (UI*h/dL par UI/kg)	28,9 (25,6 – 32,7)	38,4 (33,2 – 44,4)		38,2 (34,0 – 42,9)
$t_{½}$ (h)	12,3 (11,0 – 13,7)	13,5 (11,4 – 15,8)		16,0 (13,9 – 18,5)
TRM (h)	16,8 (15,1 – 18,6)	19,0 (16,2 – 22,3)		22,7 (19,7 – 26,1)
CL (mL/h/kg)	3,46 (3,06 – 3,91)	2,61 (2,26 – 3,01)		2,62 (2,33 – 2,95)
$V_{éq.}$ (mL/kg)	57,9 (54,1 – 62,0)	49,5 (44,1 – 55,6)		59,4 (52,7 – 67,0)

[1] Les paramètres pharmacocinétiques présentés correspondent aux moyennes géométriques (IC à 95 %).
Abréviations : IC = intervalle de confiance ; ASC = aire sous la courbe de l'activité du FVIII en fonction du temps ; $t_{½}$ = demi-vie terminale ; CL = clairance ; TRM = temps de résidence moyen ; $V_{éq.}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre.
* Les paramètres pharmacocinétiques chez les sujets âgés de 12 à < 18 ans ont été mesurés chez des sujets issus de tous les groupes de l'étude I, avec différents schémas de prélèvement.

Tableau 6 : paramètres pharmacocinétiques d'ELOCTA chez les sujets pédiatriques par dosage chromogénique

Paramètres pharmacocinétiques[1]	Étude II			Étude I*
	< 6 ans	6 à < 12 ans		12 à < 18 ans
	N = 24	N = 27		N = 11
Récupération progressive (UI/dL par UI/kg)	1,88 (1,73 – 2,05)	2,08 (1,91 – 2,25)		1,91 (1,61 – 2,27)
ASC/dose (UI*h/dL par UI/kg)	25,9 (23,4 – 28,7)	32,8 (28,2 – 38,2)		40,8 (29,3 – 56,7)
$t_{½}$ (h)	14,3 (12,6 – 16,2)	15,9 (13,8 – 18,2)		17,5 (12,7 – 24,0)
TRM (h)	17,2 (15,4 – 19,3)	20,7 (18,0 – 23,8)		23,5 (17,0 – 32,4)
CL (mL/h/kg)	3,86 (3,48 – 4,28)	3,05 (2,62 – 3,55)		2,45 (1,76 – 3,41)
$V_{éq.}$ (mL/kg)	66,5 (59,8 – 73,9)	63,1 (56,3 – 70,9)		57,6 (50,2 – 65,9)

[1] Les paramètres pharmacocinétiques présentés correspondent aux moyennes géométriques (IC à 95 %).
Abréviations : IC = intervalle de confiance ; ASC = aire sous la courbe de l'activité du FVIII en fonction du temps ; $t_{½}$ = demi-vie terminale ; CL = clairance ; TRM = temps de résidence moyen ; $V_{éq.}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre.
* Les paramètres pharmacocinétiques chez les sujets âgés de 12 à < 18 ans ont été mesurés chez des sujets issus de tous les groupes de l'étude I, avec différents schémas de prélèvement.

Par comparaison avec les adolescents et les adultes, la clairance peut être plus élevée et la demi-vie plus courte chez les enfants âgés de moins de 12 ans, ce qui est cohérent avec les observations effectuées pour les autres facteurs de coagulation. Ces différences doivent être prises en compte lors du choix de la posologie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration aiguë et répétée (qui ont inclus des évaluations de la toxicité locale et de pharmacologie de sécurité) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude n'a été menée pour évaluer la génotoxicité, la cancérogenèse, la toxicité sur les fonctions de reproduction ou le développement embryo-fœtal. Une étude sur le passage transplacentaire a montré qu'ELOCTA traverse le placenta en faible quantité chez la souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Saccharose
Chlorure de sodium
Histidine
Chlorure de calcium dihydraté
Polysorbate 20
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Solvant
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Seul le kit de perfusion fourni doit être utilisé car le traitement pourrait échouer en raison de l'adsorption du facteur VIII de coagulation sur les surfaces internes de certains équipements d'injection.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
5 ans

Pendant la durée de conservation, le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique ne dépassant pas 6 mois. La date à laquelle le produit est sorti du réfrigérateur doit être inscrite sur la boîte. Après avoir été conservé à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur le flacon ou plus de six mois après avoir sorti la boîte du réfrigérateur.

Après reconstitution
Après reconstitution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 6 heures lorsque le produit est conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C). Conserver le produit à l'abri de la lumière. Après reconstitution, si le produit n'a pas été utilisé dans un délai de 6 heures, il doit être éliminé. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient :

- un flacon en verre de type 1 avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, contenant la poudre ;
- 3 mL de solvant dans une seringue préremplie en verre de type 1 avec un bouchon-piston en caoutchouc bromobutyle ;
- un piston de seringue ;
- un adaptateur pour flacon stérile pour la reconstitution ;
- un kit de perfusion stérile ;
- deux tampons imprégnés d'alcool ;
- deux pansements ;
- une compresse de gaze.

Boîte de 1.

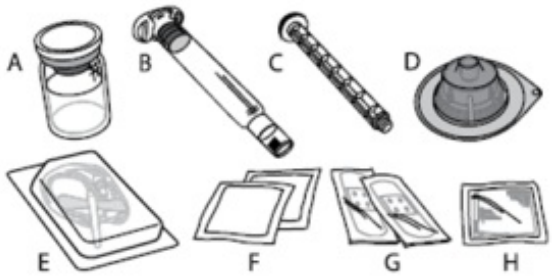
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre lyophilisée contenue dans le flacon et destinée à l'injection doit être reconstituée à l'aide de la seringue préremplie contenant le solvant (eau pour préparations injectables) en utilisant l'adaptateur pour flacon stérile.
Le flacon doit être remué délicatement avec un mouvement circulaire jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement avant toute administration afin de vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou présente des dépôts.

Informations supplémentaires concernant la reconstitution et l'administration :

ELOCTA doit être administré par injection intraveineuse (IV) après dissolution de la poudre pour solution injectable à l'aide du solvant fourni dans la seringue préremplie. La boîte d'ELOCTA contient :



A) 1 flacon de poudre
B) 3 mL de solvant dans une seringue préremplie
C) 1 piston de seringue
D) 1 adaptateur pour flacon
E) 1 kit de perfusion
F) 2 tampons imprégnés d'alcool
G) 2 pansements
H) 1 compresse de gaze

ELOCTA ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions injectables ou pour perfus

Lavez-vous les mains avant d'ouvrir l'emballage.
Reconstitution :

1. Vérifiez le nom et le dosage indiqués sur l'emballage afin de vous assurer qu'il contient le bon médicament. Vérifiez la date de péremption sur la boîte d'ELOCTA. N'utilisez pas le médicament s'il est périmé.
2. Si ELOCTA a été conservé au réfrigérateur, sortez le flacon d'ELOCTA (A) et la seringue contenant le solvant (B) et laissez les atteindre la température ambiante avant utilisation. N'utilisez pas de source de chaleur externe.

3. Placez le flacon sur une surface plane et propre. Retirez l'opercule du flacon d'ELOCTA.

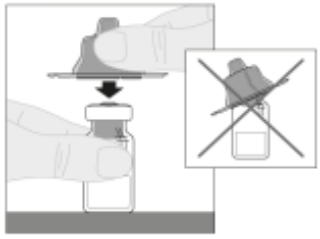


4. Nettoyez le haut du flacon à l'aide de l'un des tampons imprégné d'alcool (F) fournis dans l'emballage, puis laissez sécher à l'air libre. Une fois le haut du flacon nettoyé, ne le touchez pas et ne le mettez pas en contact avec quoi que ce soit d'autre.



5. Ouvrir l'emballage de l'adaptateur pour flacon (D) en retirant l'opercule de protection. Ne sortez pas l'adaptateur de son emballage. Ne touchez pas l'adaptateur ni l'intérieur de son emballage.

6. Placez le flacon sur une surface plane. Saisissez l'adaptateur pour flacon à travers son emballage et placez-le directement sur le haut du flacon. Appuyez fermement vers le bas jusqu'à ce que l'adaptateur s'enclenche sur le haut du flacon, le perforateur de l'adaptateur pénétrant au travers du bouchon du flacon.



7. Placer le piston (C) sur la seringue de solvant en insérant l'extrémité du piston dans l'orifice de la seringue. Faites tourner fermement le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il soit solidement calé dans la seringue.



8. Retirez le bouchon en plastique blanc de la seringue de solvant en le courbant jusqu'à ce qu'il se détache. Mettez le bouchon de côté en le posant tête en bas sur une surface plane. Ne touchez pas l'intérieur du bouchon ni l'extrémité de la seringue.



9. Retirer l’emballage de l’adaptateur et jetez-le.



10. Fixez la seringue de solvant sur l’adaptateur en insérant l’extrémité de la seringue dans l’orifice de l’adaptateur. Vissez fermement la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d’une montre jusqu’à ce qu’elle soit solidement fixée.



11. Appuyez lentement sur le piston afin d’injecter la totalité du solvant dans le flacon d’ELOCTA.

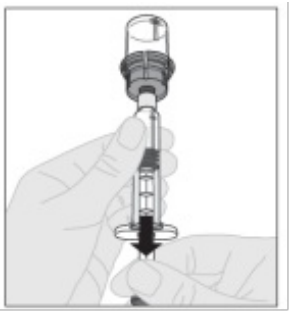


12. En laissant la seringue fixée sur l’adaptateur et le piston enfoncé, remuez délicatement le flacon en le faisant tourner jusqu’à dissolution de la poudre.
Ne le secouez pas.



13. La solution finale doit être inspectée visuellement avant injection. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. N’utilisez pas la solution si elle est trouble ou contient des particules visibles.

14. En veillant à ce que le piston de la seringue reste entièrement enfoncé, retournez le flacon. Tirez lentement sur le piston afin d’aspirer toute la solution dans la seringue au travers de l’adaptateur pour flacon.



15. Retirez la seringue de l'adaptateur en dévissant délicatement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Remarque : si vous utilisez plus d'un flacon d'ELOCTA par injection, chaque flacon doit être reconstitué séparément en suivant les instructions précédentes (étapes 1 à 13). La seringue de solvant doit être retirée en laissant l'adaptateur en place. Une seule grande seringue Luer-lock peut être utilisée pour aspirer le contenu reconstitué de chacun des flacons.

16. Jetez le flacon et l'adaptateur.

Remarque : si la solution n'est pas utilisée immédiatement, le bouchon de la seringue doit être remis en place avec précaution sur l'extrémité de la seringue. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue ni l'intérieur du bouchon.

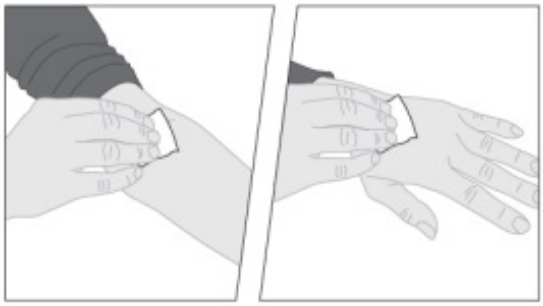
Après reconstitution, ELOCTA peut être conservé à température ambiante pendant un maximum de 6 heures avant administration. Passé ce délai, la solution d'ELOCTA reconstituée doit être éliminée. Conservez la solution à l'abri de la lumière.

Administration (injection intraveineuse) :

ELOCTA doit être administré à l'aide du kit de perfusion (E) fourni dans cet emballage.

1. Ouvrez l'emballage du kit de perfusion et retirez le capuchon situé à l'extrémité de la tubulure. Raccordez la seringue contenant la solution d'ELOCTA reconstituée à l'extrémité de la tubulure du kit de perfusion en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre.



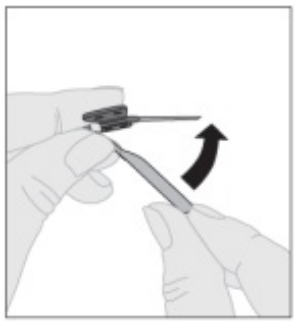


2. Si nécessaire, posez un garrot et préparez le site d'injection en nettoyant soigneusement la peau à l'aide du deuxième tampon imprégné d'alcool fourni dans l'emballage.

3. Éliminez les éventuelles bulles d'air présentes dans la tubulure du kit de perfusion en appuyant lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que le liquide atteigne l'aiguille du kit de perfusion. Ne faites pas sortir la solution de l'aiguille. Retirez le capuchon protecteur en plastique transparent de l'aiguille.

4. Introduisez l'aiguille du kit de perfusion dans une veine, comme indiqué par votre médecin ou votre infirmier/ère, et retirez le garrot. Si vous préférez, vous pouvez utiliser l'un des pansements (G) fournis dans l'emballage pour maintenir les ailettes en plastique de l'aiguille en place au niveau du site d'injection. Le produit reconstitué doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. Votre médecin pourra vous recommander un débit d'injection différent pour améliorer votre confort.

5. Une fois l'injection terminée et l'aiguille retirée, pliez le protège-aiguille et refermez-le complètement sur l'aiguille.



6. Veillez à éliminer de manière sécurisée l'aiguille usagée, toute solution inutilisée, la seringue et le flacon vide, dans une boîte de récupération des déchets appropriée car ces composants pourraient être dangereux pour les autres s'ils ne sont pas éliminés convenablement. Ne réutilisez pas le matériel.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1046/001
EU/1/15/1046/002
EU/1/15/1046/003
EU/1/15/1046/004
EU/1/15/1046/005
EU/1/15/1046/006
EU/1/15/1046/007
EU/1/15/1046/008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2015
Date du dernier renouvellement : 19 août 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

25/04/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.