

ELOCTA

Composition

Principes actifs

efmoroctocog alfa

Excipients

Poudre: saccharose, chlorure de sodium (correspond à 0.6 mmol (ou 14 mg) de sodium par flacon), L-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

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Poudre et solvant pour solution injectable.

1 flacon d'Elocta poudre contient de l'efmoroctocog alfa aux concentrations suivantes:

250 UI d'efmoroctocog alfa (83 UI/ml après reconstitution)

500 UI d'efmoroctocog alfa (167 UI/ml après reconstitution)

750 UI d'efmoroctocog alfa (250 UI/ml après reconstitution)

1000 UI d'efmoroctocog alfa (333 UI/ml après reconstitution)

1500 UI d'efmoroctocog alfa (500 UI/ml après reconstitution)

2000 UI d'efmoroctocog alfa (667 UI/ml après reconstitution)

3000 UI d'efmoroctocog alfa (1000 UI/ml après reconstitution)

4000 UI d'efmoroctocog alfa (1333 UI/ml après reconstitution)

Indications/Possibilités d'emploi

ELOCTA est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

ELOCTA ne contient pas de facteur von Willebrand et c'est pourquoi il n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints du syndrome de von Willebrand.

Posologie/Mode d'emploi

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

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 recombinant administrées est exprimé en Unités Internationales (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 Unités Internationales (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.

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII Fc recombinant est basé sur des données empiriques selon lesquelles 1 Unité Internationale (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:

dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (UI/dl ou % de la normale) x 0.5 (UI/kg par UI/dl)

La dose nécessaire et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées selon l'efficacité clinique au cas par cas. Au cas où pour le contrôle de l'épisode hémorragique l'administration devrait être répétée, il faudrait tenir compte de la plus longue demi-vie d'ELOCTA (cf. «Pharmacocinétique»). On ne devrait pas observer de retard dans le délai d'obtention du pic d'activité.

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. Les indications présentées dans le tableau 1 peuvent être utilisées pour établir la posologie lors d'épisodes hémorragiques et lors d'interventions chirurgicales:

Tableau 1: directives pour établir la posologie d'ELOCTA pour le traitement d'épisodes hémorragiques et lors d'interventions chirurgicales

Degré de sévérité de l'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dl)	Fréquence d'administration (heures)/durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20-40	Si nécessaire, renouveler l'injection toutes les 18 à 36 heures, 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 18 à 36 heures, selon les besoins, 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.
<u>Interventions chirurgicales</u>		
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30-60	Renouveler l'injection toutes les 36 heures, selon les besoins, jusqu'à cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	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 Voir le tableau 4, à la rubrique «Pharmacocinétique».

Prophylaxie

Pour la prophylaxie individualisée à long terme, la dose recommandée est de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours. La dose peut être ajustée dans un intervalle de 25 à 65 UI/kg selon la réponse du patient (cf. «Pharmacocinétique»). 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.

Substitution d'autres produits contenant le facteur VIII

Lors de la substitution d'un schéma thérapeutique avec un produit classique contenant le facteur VIII, des intervalles plus longs sont possibles compte tenu de la demi-vie plus longue d'ELOCTA, le cas échéant lors de l'augmentation des doses unitaires de facteur VIII en IU/kg. La dose totale hebdomadaire fractionnée moyenne peut être attendue dans une fourchette comparable à celle du traitement antérieur. La dose peut ensuite être ajustée selon la réponse du patient (cf. «Propriétés/Effets»).

Surveillance thérapeutique

Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié du taux de facteur VIII plasmatique (par test de coagulation en une étape ou par dosage chromogénique) afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. Dans le cas particulier d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement de substitution par une analyse de coagulation (activité du facteur FVIII dans le plasma) est indispensable. La réponse au facteur VIII peut différer d'un patient à l'autre, entraînant des demi-vies et des récupérations variables.

Instructions spéciales pour la posologie

Patients âgés

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

Enfants et adolescents

Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, une administration plus fréquente ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Pour la prophylaxie individualisée pour cette tranche d'âge, des doses allant jusqu'à 80 UI/kg peuvent être nécessaires. Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte (cf. «Propriétés/Effets» et «Pharmacocinétique»).

Mode d'administration

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. Le taux d'injection 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 «Remarques concernant la manipulation».

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ont été rapportées en relation avec des traitements de substitution du facteur VIII et sont aussi possibles pour 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 anaphylactique, 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 l'activité procoagulante du facteur VIII et qui sont mesurées en unités Bethesda (UB) par ml de plasma par le test modifié. Le risque d'apparition d'inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé pendant les 20 premiers jours d'exposition. Rarement, des inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. La présence récurrente d'inhibiteurs (faible titre) a été observée dans certains cas après le passage d'un facteur VIII substitutif à un autre chez des patients préalablement traités, exposés au produit pendant plus de 100 jours et ayant des antécédents de formation d'inhibiteurs. Par conséquent, il est recommandé de surveiller attentivement l'apparition d'inhibiteurs chez tous les patients après tout changement de produit.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs est dépendant du titre de l'inhibiteur.

Des titres faibles, apparaissant occasionnellement ou constamment basses, représentent un risque plus faible d'une thérapie insuffisante que des titres d'inhibiteur élevés.

D'une manière générale, tous les patients traités par un facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'examen 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 atteint 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 titres 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 (voir « Effets indésirables »).

Traçabilité du numéro de lot

À chaque administration d'ELOCTA chez un patient, il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit afin de tracer le numéro de lot du médicament utilisé par le patient.

Enfants et adolescents

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

Considérations relatives aux excipients

Ce médicament contient 0,6 mmol (ou 14 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Cela équivaut à 0,7% de la dose quotidienne maximale de 2 g de sodium recommandée par l'OMS pour les adultes. Toutefois, selon le poids corporel du patient et la posologie, il est possible que le patient reçoive plus d'un flacon (voir « Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité » pour les informations relatives au contenu d'un flacon). Cela doit être pris en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Interactions

Aucune interaction n'a été rapportée entre ELOCTA et d'autres médicaments. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Grossesse, Allaitement

ELOCTA n'a fait l'objet d'aucune étude relative à la toxicité sur les fonctions de reproduction chez l'animal.

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 lors de la grossesse et de l'allaitement. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude relative à l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été menée.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (se manifestant par des symptômes tels que : un angioœdème, une sensation de brûlure et de piquûre 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.

Ce phénomène se manifestera par une réponse clinique insuffisante. Il est alors recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Les fréquences indiquées ci-dessous 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).

Les effets indésirables sont présentés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés).

Les fréquences sont définies selon les critères suivants: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec ELOCTA au cours des essais cliniques ou après introduction au marché:

Tableau 2 : effets indésirables signalés avec ELOCTA au cours des essais cliniques¹

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence¹
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Très fréquent (PUP) ² Peu fréquent (PPT) ²
Affections du système nerveux	Céphalées	Occasionnel
	Sensation vertigineuse	Occasionnel
	Dysgueusie	Occasionnel
Affections cardiaques	Bradycardie	Occasionnel
Affections vasculaires	Hypertension	Occasionnel
	Bouffées de chaleur	Occasionnel
	Angiopathie ⁴	Occasionnel
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Occasionnel
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale basse	Occasionnel
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash papuleux	Fréquent (PUP) ³
	Éruption cutanée	Occasionnel
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Occasionnel
	Myalgie	Occasionnel
	Dorsalgie	Occasionnel
	Gonflement articulaire	Occasionnel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose liée au dispositif	Fréquent (PUP) ³
	Malaise	Occasionnel
	Douleur thoracique	Occasionnel
	Sensation de froid	Occasionnel
	Sensation de chaleur	Occasionnel
Investigations	Test positif pour anticorps anti-facteur VIII ⁵	Occasionnel
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Hypotension liée à la procédure	Occasionnel

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 Terme utilisé par les investigateurs: *Douleur vasculaire après injection du produit*
- 5 Un sujet adulte a obtenu un résultat positif au test de détection des anticorps anti-facteur VIII, résultat qui coïncidait avec une mesure unique d'un titre d'anticorps neutralisants de 0.73 unités Bethesda/ml en semaine 14. La présence d'anticorps neutralisants n'a pas été confirmée lors du renouvellement du test 18 jours plus tard et le test a été négatif lors des visites suivantes. Une augmentation de la clairance (CL) a été notée en semaine 14 mais celle-ci est revenue à la normale lors de la poursuite du traitement par le rFVIIIc.

Description d'effets indésirables sélectionnés

La sécurité d'ELOCTA a été évaluée dans le cadre de deux études achevées – une étude de phase 3 (étude I) et une étude pédiatrique de phase 3 (étude II) – ainsi que d'une étude de prolongation.

Parmi le total de 233 patients atteints d'hémophilie A sévère prétraités, il y avait 69 (29.6%) enfants (<12 ans), 13 (5.6%) adolescents (de 12 à <18 ans) et 151 (64.8%) adultes (de plus de 18 ans). Des effets indésirables (c.-à-d. des événements indésirables pour lesquels un lien de causalité avec ELOCTA a été supposé) ont été rapportés chez 11 des 233 (4.7%) patients ayant reçu soit une prophylaxie de routine soit un traitement à la demande. Le nombre total de jours d'exposition était de 34'746, avec une médiane de 129 (intervalle: 1 à 326) jours d'exposition par patient. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sous ELOCTA étaient les céphalées, les éruptions cutanées, l'arthralgie, la myalgie et une sensation de malaise.

Enfants et adolescents

Concernant les effets indésirables, il n'a pas été observé de différence liée à l'âge entre les enfants, les adolescents et les adultes.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Propriétés/Effets

Code ATC

B02BD02

Mécanisme d'action

Le complexe facteur VIII/facteur von Willebrand se compose de 2 molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) aux fonctions physiologiques différentes. Lors de l'activation de la cascade de coagulation, le facteur VIII est converti en facteur VIII activé et dissocié du facteur von Willebrand. Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé à la surface des phospholipides. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine, ce qui est susceptible de conduire 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 fonctionnel et qui 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.

ELOCTA est utilisé comme traitement de substitution pour augmenter le taux de facteur VIII dans le plasma, permettant ainsi de corriger temporairement le déficit en facteur VIII et la tendance hémorragique.

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 et 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 fait partie d'une voie métabolique 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 métabolique naturelle qui retarde la dégradation lysosomale de la molécule active et lui confère une demi-vie plasmatique plus longue que celle du facteur VIII endogène.

Pharmacodynamique

Le déficit en facteur VIII fonctionnel entraîne un prolongement du temps de coagulation au test du temps de céphaline activé (TCA). Pendant la période de dosage effective, le traitement par ELOCTA entraîne une normalisation du temps de coagulation.

Efficacité clinique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'ELOCTA chez les patients précédemment traités (PPT) ont été évaluées dans le cadre de deux études pivots de phase 3 internationales, en ouvert : une étude de phase 3, appelée ici étude I, et une étude pédiatrique de phase 3, appelée étude II (cf. "Enfants et adolescents"), et d'une étude d'extension (Étude III) d'une durée qui est allée jusqu'à quatre ans. Au total, 276 PPT ont été suivis 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 "Enfants et adolescents").

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 4212 UI/kg (min. 2877, max. 7943) dans l'Étude I et de 4223 UI/kg (min. 2668, max. 8317) 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 3805 UI/kg (min. 3353, max. 6196) dans l'Étude I et de 3510 UI/kg (min. 2758, max. 3984) 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 1039 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.

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

Traitement des épisodes hémorragiques: 2490 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).

Enfants et adolescents

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 suivies de 50 UI/kg le quatrième jour. Le schéma thérapeutique a été ajusté en fonction de la réponse du sujet, des doses entre 25 UI/kg et 80 UI/kg étant alors possibles. Compte tenu de la clairance plus rapide des produits contenant du facteur VIII recombinant chez les enfants de moins de 12 ans, un intervalle de seulement 2 jours était autorisé entre les doses. 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 5146 UI/kg (min. 3695, max. 8474) dans l'Étude II et de 5418 UI/kg (min. 3435, max. 9564) 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 4700 UI/kg (min. 3819, max. 8230) dans l'Étude II et de 4990 UI/kg (min. 3856, max. 9527) 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 5572 UI/kg (min. 3849, max. 7035) dans l'Étude I et de 4456 UI/kg (min. 3563, max. 8011) 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 : 447 événements hémorragiques ont été traités au cours des Études II et III, 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).

Prise en charge péri-opératoire (prophylaxie chirurgicale): au total, 7 interventions chirurgicales mineures ont été réalisées chez des sujets pédiatriques et l'hémostase a été évaluée comme étant excellente ou bonne.

Pharmacocinétique

Absorption

Voir « Elimination ».

Distribution

Voir « Elimination ».

Métabolisme

Voir »Elimination »

Élimination

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 d'un test de coagulation en une étape (dosage chromométrique). Les paramètres pharmacocinétiques obtenus par dosages chromogéniques ont été similaires à ceux obtenus par dosages chromométriques. Cela signifie que les deux méthodes peuvent être utilisées dans la pratique clinique.

Les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées par dosages chromométriques 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 par dosage chromométrique sont présentés dans le tableau 3.

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 _{1/2} (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)
Délai jusqu'à 1% (jours)	4.92 (4.43-5.46)

¹ Les paramètres pharmacocinétiques présentés correspondent aux moyennes géométriques (IC à 95%) et ont été obtenus par dosage chronométrique.

Abréviations: IC=intervalle de confiance; C_{max}= activité maximale; ASC=aire sous la courbe de l'activité du FVIII en fonction du temps;

t_{1/2}=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 _{1/2} (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)
Délai jusqu'à 1% (jours)	5.01 (4.53-5.55)

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_{1/2}=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 (d'env. 50% par rapport à des produits classiques contenant du facteur VIII). La demi-vie d'ELOCTA est influencée par la région Fc qui, dans des modèles animaux, est de toute évidence médiée par la voie métabolique du récepteur Fc néonatal.

Un modèle pharmacocinétique de population a été développé, reposant sur les données de l'activité FVIII (test de coagulation en une étape) de 249 sujets de tous âges (≤65 ans) avec un poids compris entre 13.4 et 132.4 kg et ayant participé à trois études cliniques (16 sujets issus d'une étude de phase 1/2a et 164 sujets issus de l'étude I, ainsi que 69 sujets issus de l'étude II). Les estimations pour les populations concernées relatives à la CL et au volume de distribution typiques à l'état d'équilibre d'ELOCTA étaient resp. de 1.56 dl/h et de 35.7 dl.

Cinétique pour certains groupes de patients

Enfants et adolescents

Les paramètres pharmacocinétiques d'ELOCTA ont été déterminés chez des adolescents au cours de l'étude I 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 120 heures [5 jours] après administration au cours de l'étude I, resp. avant administration, puis à de multiples reprises jusqu'à 72 heures [3 jours] après administration dans l'étude II). 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 selon la catégorie d'âge par dosage chronométrique

Paramètres pharmacocinétiques ¹	Étude II		Étude I*
	<6 ans	de 6 à <12 ans	de 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 _{1/2} (h)	12.3 (11.0-13.7)	13.5 (11.4-15.8)	16.0 (13.9-18.5)
TRM (h)	16.8 (15.1-18.6)	19.0 (16.2-22.3)	22.7 (19.7-26.1)
CL (ml/h/kg)	3.46 (3.06-3.91)	2.61 (2.26-3.01)	2.62 (2.33-2.95)
V _{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%) et ont été obtenus par dosage chronométrique.

Abréviations: IC=intervalle de confiance; ASC=aire sous la courbe de l'activité du FVIII en fonction du temps; t_{1/2}=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 selon la catégorie d'âge par dosage chromogénique

Paramètres pharmacocinétiques ¹	Étude II		Étude I*
	<6 ans	de 6 à <12 ans	de 12 à <18 ans
	N=24	N=27	N=11
Récupération incrémentielle (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_{1/2}=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, la récupération incrémentielle plus petite 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.

Données précliniques

Les données précliniques issues d'études relatives à la toxicité en administration aiguë et répétée à des singes et / ou des rats (qui ont inclus des évaluations de la toxicité locale et de pharmacologie de la sécurité) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude n'a été menée pour

évaluer la génotoxicité, la carcinogénicité, la toxicité sur les fonctions de reproduction (toxicité sur le développement embryo-fœtal ou la fertilité).

Remarques particulières

Incompatibilités

En l'absence d'études de tolérance, 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.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

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, si c'est le cas avant, plus de 6 mois après avoir sorti la boîte du réfrigérateur.

Après reconstitution

Après reconstitution, le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30°C) pendant 6 heures. Conserver le produit à l'abri de la lumière solaire directe. Après reconstitution, si le produit n'a pas été utilisé dans un délai de 6 heures, il doit être éliminé.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver hors de portée des enfants.

Conserver le flacon dans son carton pour le protéger de la lumière. Conserver au réfrigérateur (2-8°C). Ne pas congeler.

Ce médicament est prévu pour un usage unique. La solution résiduelle doit être éliminée conformément aux exigences.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique «Stabilité».

Remarques concernant la manipulation

Le contenu du flacon avec la poudre lyophilisée destiné à la préparation d'une solution injectable doit être reconstitué à l'aide de la seringue préremplie contenant le solvant fournie dans l'emballage (eau pour préparations injectables) en utilisant l'adaptateur pour flacon stérile.

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.

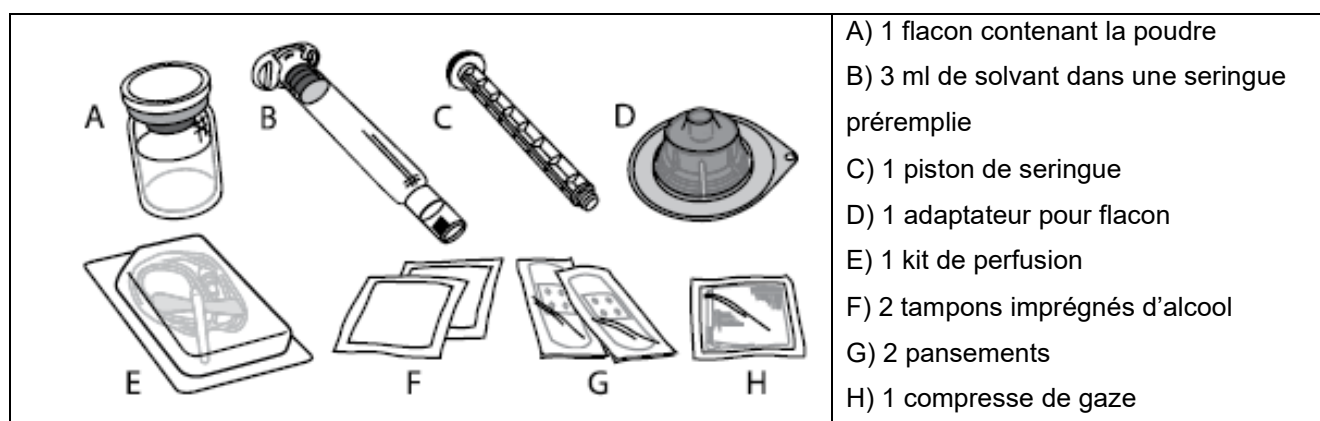
Informations supplémentaires concernant la reconstitution et l'administration :

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.

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

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

Une boîte d'ELOCTA contient:



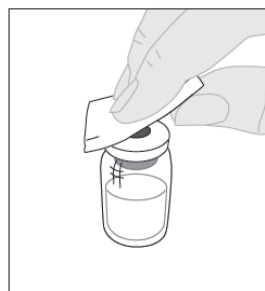
Préparation :

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.

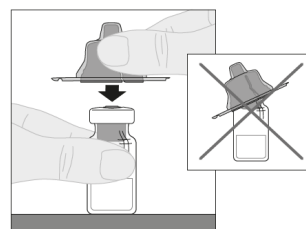


4. Nettoyez le haut du flacon à l'aide de l'un des tampons imprégné d'alcool (F) fournis dans l'emballage, puis laissez sécher à l'air libre. Une fois le haut du flacon nettoyé, ne le touchez pas et ne le mettez pas en contact avec quoi que ce soit d'autre.

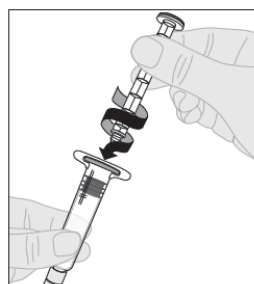


5. Ouvrir l'emballage de l'adaptateur pour flacon (D) en retirant l'opercule de protection. Ne sortez pas l'adaptateur de son emballage. Ne touchez pas l'adaptateur ni l'intérieur de son emballage.

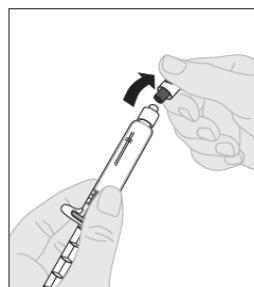
6. Placez le flacon sur une surface plane. Saisissez l'adaptateur pour flacon à travers son emballage et placez-le directement sur le haut du flacon. Appuyez fermement vers le bas jusqu'à ce que l'adaptateur s'enclenche sur le haut du flacon, le perforateur de l'adaptateur pénétrant au travers du bouchon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



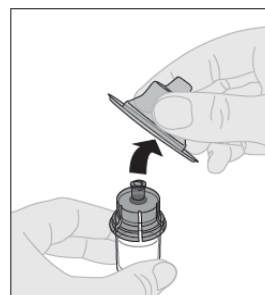
7. Placer le piston (C) sur la seringue de solvant en insérant l'extrémité du piston dans l'orifice de la seringue. Faites tourner fermement le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il soit solidement calé dans la seringue.



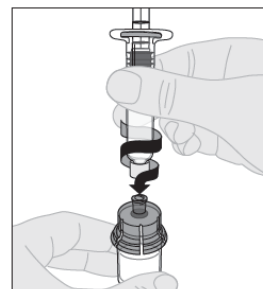
8. Retirez le bouchon en plastique blanc de la seringue de solvant en le courbant jusqu'à ce qu'il se détache. Mettez le bouchon de côté en le posant tête en bas sur une surface plane. Ne touchez pas l'intérieur du bouchon ni l'extrémité de la seringue.



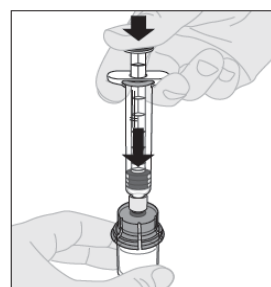
9. Retirer l'emballage de l'adaptateur et jetez-le.



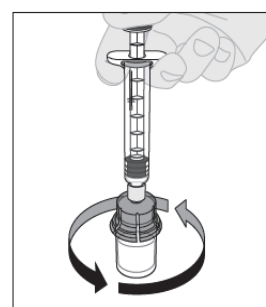
10. Fixez la seringue de solvant sur l'adaptateur en insérant l'extrémité de la seringue dans l'orifice de l'adaptateur. Vissez fermement la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.



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

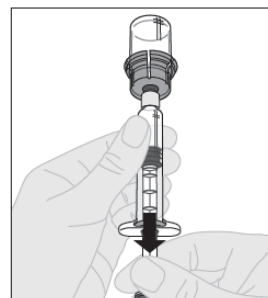


12. En laissant la seringue fixée sur l'adaptateur et le piston enfoncé, remuez délicatement le flacon en le faisant tourner jusqu'à dissolution de la poudre. Ne le secouez pas.

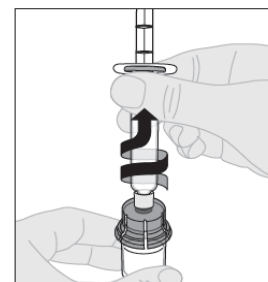


13. La solution finale doit être inspectée visuellement avant injection. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. N'utilisez pas la solution si elle est trouble ou contient des particules visibles.

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.

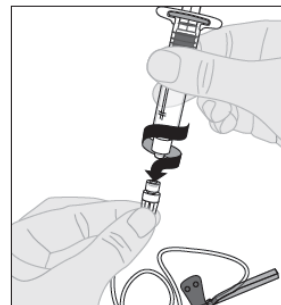
Remarque : si la solution n'est pas utilisée immédiatement, le bouchon de la seringue doit être remis en place avec précaution sur l'extrémité de la seringue. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue ni l'intérieur du bouchon.

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.

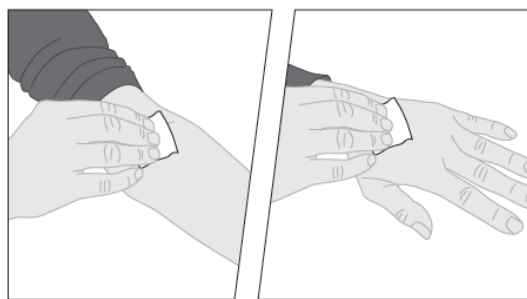
Administration (injection intraveineuse) :

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.



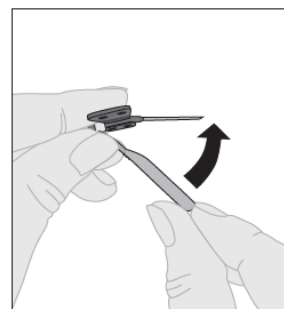
2. Si nécessaire, posez un garrot et préparez le site d'injection en nettoyant soigneusement la peau à l'aide du deuxième tampon imprégné d'alcool fourni dans l'emballage.



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.

Éliminer conformément aux exigences toute solution inutilisée ainsi que les déchets.

Numéro d'autorisation

65843 (Swissmedic)

Présentation

1 boîte contient [B]:

- 1 flacon contenant la poudre à 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI, 4000 UI
- 3 ml de solvant dans une seringue préremplie
- 1 manche de piston de seringue, 1 adaptateur pour le flacon, 1 kit de perfusion, 2 tampons imprégnés d'alcool, 2 pansements, 1 compresse de gaze

Titulaire de l'autorisation

Swedish Orphan Biovitrum AG, Bâle

Mise à jour de l'information

Octobre 2023