

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



ELOCTA®

efmoroctocog alfa
(fattore VIII della coagulazione umano
ricombinante, proteina di fusione Fc)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELOCTA 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
ELOCTA 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
ELOCTA 750 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

ELOCTA 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

ELOCTA 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

ELOCTA 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

ELOCTA 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

ELOCTA 4000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ELOCTA 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di emfuroctocog alfa. Dopo la ricostituzione, ELOCTA contiene approssimativamente 83 UI/mL di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante, emfuroctocog alfa.

ELOCTA 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di emfuroctocog alfa. Dopo la ricostituzione, ELOCTA contiene approssimativamente 167 UI/mL di emfuroctocog alfa ricombinante.

ELOCTA 750 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 750 UI di emfuroctocog alfa. Dopo la ricostituzione, ELOCTA contiene approssimativamente 250 UI/mL di emfuroctocog alfa ricombinante.

ELOCTA 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di emfuroctocog alfa. Dopo la ricostituzione, ELOCTA contiene approssimativamente 333 UI/mL di emfuroctocog alfa ricombinante.

ELOCTA 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1500 UI di emfuroctocog alfa. Dopo la ricostituzione, ELOCTA contiene approssimativamente 500 UI/mL di emfuroctocog alfa ricombinante.

ELOCTA 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di emfuroctocog alfa. Dopo la ricostituzione, ELOCTA contiene approssimativamente 667 UI/mL di emfuroctocog alfa ricombinante.

ELOCTA 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di emfuroctocog alfa. Dopo la ricostituzione, ELOCTA contiene approssimativamente 1000 UI/mL di emfuroctocog alfa ricombinante.

ELOCTA 4000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 4000 UI di emfuroctocog alfa. Dopo la ricostituzione, ELOCTA contiene approssimativamente 1333 UI/mL di emfuroctocog alfa ricombinante.

Il titolo (unità internazionali, UI) è determinato mediante il test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ELOCTA è pari a 4000-10.200 UI/mg di proteina. Emfuroctocog alfa (proteina di fusione costituita dal fattore VIII della coagulazione umano ricombinante legato al dominio Fc (rFVIII_h)) ha 1890 aminoacidi. È prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in una linea di cellule embrionali renali umane (*human embryonic kidney*, HEK) senza l'aggiunta di alcuna proteina esogena di origine umana o animale nelle colture cellulari, nella purificazione o nella formulazione finale.

Eccipiente con effetti noti. 0,6 mmol (o 14 mg) di sodio per flaconcino. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere o massa liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ELOCTA può essere utilizzato in tutte le fasce d'età. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia. **Monitoraggio del trattamento.** Nel corso del trattamento è consigliabile effettuare un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII (mediante test di coagulazione "one-stage" o test cromogenico) per definire la dose da somministrare e la frequenza con cui ripetere le infusioni. I singoli pazienti possono presentare variabilità nella propria risposta al fattore VIII, presentando emivite differenti e raggiungendo livelli differenti di recupero.

Nei pazienti sottopeso e sovrappeso può essere necessario modificare la dose in base al peso corporeo. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo dell'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). Quando si usa un test di coagulazione "one-stage" *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per determinare l'attività del fattore VIII nei campioni di sangue dei pazienti, i risultati dell'attività plasmatica del fattore VIII possono essere alterati in misura significativa sia dal tipo di reagente aPTT, sia dallo standard di riferimento utilizzato nel test. Possono anche esservi discrepanze significative tra i risultati ottenuti mediante il test di coagulazione "one-stage" basato sull'aPTT e quelli ottenuti mediante il test cromogenico della Farmacopea europea. Questo aspetto è di particolare importanza quando si cambia il laboratorio e/o il reagente utilizzato nel test. **Posologia.** La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla severità della carenza di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente. Il numero di unità di fattore VIII Fc ricombinante da somministrare è espresso in UI, riferite allo standard OMS attualmente vigente per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa in percentuale (riferita al plasma umano normale) o in UI (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico). L'attività di una UI di fattore VIII Fc ricombinante equivale alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale. **Trattamento al bisogno.** Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII Fc ricombinante è basato sulla valutazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore VIII nel plasma di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

$$\text{Unità richieste} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento desiderato del fattore VIII (\% (UI/dL)} \times 0,5 \text{ (UI/kg per UI/dL)}$$

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nello specifico caso. Qualora si verificano i seguenti episodi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere sotto il livello di attività plasmatica indicato (in % del normale o in UI/dL) nel periodo corrispondente. La tabella 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio in caso di episodi emorragici e di interventi chirurgici:

Tabella 1: Guida al dosaggio di ELOCTA per il trattamento degli episodi emorragici e negli interventi chirurgici

Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di fattore VIII richiesto (%) (UI/dL)	Frequenza delle dosi (ore)/ durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematrosi in fase iniziale, emorragia muscolare o emorragia del cavo orale	20-40	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno, fino a che l'episodio emorragico, a cessazione del dolore, sia risolto o si sia giunti a guarigione. ¹
Ematrosi più estesa, emorragia muscolare o ematoma	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e dell'invalidità acuta. ¹
Emorragie pericolose per la vita	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore finché il paziente non è fuori pericolo.
Interventi chirurgici		
Intervento chirurgico minore, estrazioni dentarie incluse	30-60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino a guarigione.
Intervento chirurgico maggiore	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore, secondo necessità, fino a un'adeguata guarigione della ferita, quindi continuare la terapia per almeno 7 giorni per mantenere un'attività del fattore VIII compresa tra il 30% e il 60% (UI/dL).

¹ In alcuni pazienti e in determinate circostanze, l'intervallo di somministrazione può essere prolungato fino a 36 ore.
Per i dati farmacocinetici, vedere paragrafo 5.2.

Profilassi. Per la profilassi a lungo termine, la dose raccomandata è di 50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 3-5 giorni. La dose può essere regolata in base alla risposta del paziente in un intervallo compreso tra 25 e 65 UI/kg (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). In alcuni casi, in particolare nei pazienti più giovani, possono rendersi necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate. **Anziani.** L'esperienza è limitata nei pazienti ≥ 65 anni. **Popolazione pediatrica.** Nei bambini di età inferiore ai 12 anni possono essere necessarie dosi più frequenti o più elevate (vedere paragrafo 5.1). Per gli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni valgono le stesse raccomandazioni posologiche previste per gli adulti. **Modo di somministrazione.** ELOCTA è per uso endovenoso. ELOCTA deve essere iniettato per via endovenosa nell'arco di diversi minuti. La velocità di somministrazione deve tener conto della condizione di benessere del paziente e non deve superare 10 mL/min. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Ipersensibilità.** Con ELOCTA si possono manifestare reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere avvisati che, in caso di comparsa di sintomi di ipersensibilità, devono interrompere immediatamente l'uso del medicinale e rivolgersi al medico. I pazienti devono essere informati dei segni delle reazioni di ipersensibilità, comprendenti orticaria, orticaria generalizzata, sensazione di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi. In caso di shock devono essere instaurate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock. **Inibitori.** La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII è una complicità nota nel trattamento dei soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono in genere immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII e sono misurati in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma, utilizzando il test modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione ma presente per tutta la vita, anche se il rischio non è comune. La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo. In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante adeguata osservazione clinica e analisi di laboratorio. Qualora non si raggiungano i livelli plasmatici attesi di attività del fattore VIII o qualora l'emorragia non sia controllabile con una dose adeguata, deve essere ricercata la presenza di inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitori, la terapia a base di fattore VIII può rivelarsi non efficace e pertanto devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche. La cura di questi pazienti deve essere affidata a medici esperti nel trattamento dell'emofilia in presenza di inibitori del fattore VIII. **Eventi cardiovascolari.** Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare. **Complicanze da catetere.** Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD) deve essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere. **Tracciabilità.** Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati. **Popolazione pediatrica.** Le avvertenze e le precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini e gli adolescenti. **Considerazioni sugli eccipienti.** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio". Tuttavia, a seconda del peso corporeo e della posologia, il paziente potrebbe ricevere più di un flaconcino (vedere paragrafo 2 per informazioni sul contenuto per ogni flaconcino). Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Non sono state segnalate interazioni del fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) con altri medicinali. Non sono stati effettuati studi d'interazione. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con il fattore VIII. Nel topo è stato effettuato uno studio di trasferimento placentare con ELOCTA (vedere paragrafo 5.3). Data la scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non è disponibile alcuna esperienza in merito all'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, il fattore VIII deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se espressamente indicato. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** ELOCTA non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza.** Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede dell'infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, sensazione di costrizione toracica, vellicchio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate raramente e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi severa (shock incluso). Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso ELOCTA. In tal caso, la presenza di inibitori si manifesta come risposta clinica insufficiente. Per questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato per la cura dell'emofilia. **Tabella delle reazioni avverse.** Le frequenze riportate nella tabella 2, presente di seguito, sono state osservate in un totale di 276 pazienti con emofilia A grave in studi clinici di fase III e in uno studio di estensione con una durata fino a quattro anni. Sono state monitorate reazioni avverse per un totale di 893,72 soggetti-anno. Il numero totale di giorni di esposizione è stato di 80.848, con una mediana di 294 (intervallo 1-735) giorni di esposizione per soggetto. La tabella 2 riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*). Le frequenze sono state valutate in base alla convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/100$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate con ELOCTA negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ¹ Molto comune (PUP) ¹
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro Disgeusia	Non comune
Patologie cardiache	Bradycardia	Non comune
Patologie vascolari	Iperensione Vampata di calore Angiopatia ²	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale inferiore	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Mialgia Dolore dorsale Tumefazione articolare	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere Dolore toracico Sensazione di freddo Sensazione di caldo	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Ipotensione procedurale	Non comune

¹ La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.
² Termine utilizzato dallo sperimentatore: *dolore vascolare dopo l'infusione di ELOCTA*.

Popolazione pediatrica. Nelle reazioni avverse non sono state osservate differenze specifiche per l'età tra soggetti pediatrici e adulti. Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quelli negli adulti. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio.** Non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione, codice ATC: B02BD02 **Meccanismo d'azione.** Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con funzioni fisiologiche differenti. Quando viene infuso a un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nel circolo sanguigno. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato e accelera la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. A sua volta, la trombina converte il fibrinogeno in fibrina, consentendo la formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue, legata al cromosoma X, dovuta a livelli ridotti di fattore VIII:C e caratterizzata da emorragie nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontanee che successive a trauma accidentale o chirurgico. La terapia sostitutiva consente di innalzare i livelli plasmatici di fattore VIII e quindi di correggere temporaneamente la carenza di tale fattore e la diatesi emorragica. Si segnala che il tasso annualizzato di sanguinamento (*annualized bleeding rate*, ABR) non è paragonabile tra i diversi concentrati di fattori e tra i diversi studi clinici. ELOCTA (efmorotocog alfa) è una proteina di fusione interamente ricombinante con emivita prolungata. ELOCTA è costituito dal fattore VIII della coagulazione umano ricombinante dopo delezione del dominio B, unito con legame covalente al dominio Fc dell'immunoglobulina G1 umana. La regione Fc dell'immunoglobulina G1 umana si lega al recettore neonatale dell'Fc. Tale recettore è espresso per tutta la vita e fa parte di un meccanismo naturale che protegge le immunoglobuline dalla degradazione lisosomiale, riportandole nel torrente ematico: da ciò deriva la loro lunga emivita plasmatica. Efmorotocog alfa si lega al recettore neonatale dell'Fc e utilizza lo stesso meccanismo naturale descritto sopra ritardando la degradazione lisosomiale e conferendo un'emivita plasmatica prolungata rispetto al fattore VIII endogeno. **Efficacia e sicurezza clinica.** La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di ELOCTA sono state valutate in due studi pivotali multinazionali, in aperto: uno studio di fase III, denominato Studio 1, e uno studio pediatrico di fase III, denominato Studio 2 (vedere Popolazione pediatrica). Nello Studio 1 sono stati arruolati 165 pazienti di sesso maschile precedentemente trattati (di età compresa tra 12 e 65 anni) affetti da emofilia A grave. I soggetti in regime di profilassi prima dell'arruolamento nello studio sono stati assegnati al braccio di profilassi personalizzata. I soggetti trattati al bisogno prima dell'arruolamento sono stati assegnati al braccio di profilassi personalizzata oppure randomizzati ai bracci di profilassi settimanale o al bisogno. **Regimi di profilassi.** Profilassi personalizzata: da 25 a 65 UI/kg ogni 3-5 giorni. Profilassi settimanale: 65 UI/kg. Dei 153 soggetti che hanno completato

lo Studio 1, 150 sono stati arruolati nello Studio 3 (studio di estensione). Il tempo mediano totale in studio per gli Studi 1+3 è stato pari a 4,2 anni, e il numero mediano dei giorni di esposizione è stato pari a 309. **Profilassi personalizzata.** Il consumo annuale mediano di fattore è stato pari a 4212 UI/kg (min. 2877, max. 7943) nello Studio 1 e 4223 UI/kg (min. 2668, max. 8317) nello Studio 3. Il tasso annualizzato di sanguinamento (ABR) mediano è stato rispettivamente pari a 1,60 (min. 0, max. 18,2) e 0,74 (min. 0, max. 15,6). **Profilassi settimanale.** Il consumo annuale mediano di fattore è stato pari a 3805 UI/kg (min. 3353, max. 6196) nello Studio 1 e 3510 UI/kg (min. 2758, max. 3984) nello Studio 3. L'ABR mediano è stato rispettivamente pari a 3,59 (min. 0, max. 58,0) e 2,24 (min. 0, max. 17,2). **Trattamento al bisogno.** Il consumo annuale mediano di fattore è stato pari a 1039 UI/kg (min. 280, max. 3571) per 23 pazienti randomizzati nel braccio del trattamento al bisogno nello Studio 1 e pari a 671 UI/kg (min. 286, max. 913) per 6 pazienti che hanno proseguito il trattamento al bisogno per almeno un anno nello Studio 3. I soggetti che sono passati da un regime di trattamento al bisogno alla profilassi settimanale nel corso dello Studio 3 presentavano un ABR mediano pari a 1,67. **Trattamento degli episodi emorragici.** Nel corso degli Studi 1 e 3 sono stati trattati 2490 episodi emorragici, con una dose mediana pari a 43,8 UI/kg (min. 13,0, max. 172,8) per il controllo dei singoli episodi emorragici. Il 79,2% delle prime infusioni è stato giudicato eccellente o buono dai pazienti. **Gestione perioperatoria (profilassi chirurgica).** Un totale di 48 interventi di chirurgia maggiore è stato effettuato ed esaminato in 34 soggetti arruolati nello Studio 1 e nello Studio 3. I medici hanno giudicato la risposta emostatica eccellente in 41 interventi, e buona in 3 dei 44 interventi di chirurgia maggiore. La dose mediana per il mantenimento dell'emostasi durante l'intervento è stata pari a 60,6 UI/kg (min. 38, max. 158). **Popolazione pediatrica.** Nello Studio 2 è stato arruolato un totale di 71 pazienti pediatrici (<12 anni d'età) di sesso maschile precedentemente trattati, affetti da emofilia A grave. Dei 71 soggetti arruolati, 69 hanno ricevuto almeno una dose di ELOCTA e sono stati valutabili ai fini dell'efficacia (35 avevano meno di 6 anni e 34 avevano un'età compresa tra 6 e <12 anni). Il regime di profilassi iniziale consisteva di 25 UI/kg il primo giorno, seguite da 50 UI/kg il quarto giorno. Dosi fino a 80 UI/kg e un intervallo di somministrazione di soli 2 giorni erano consentiti e sono stati utilizzati in un numero limitato di pazienti. Dei 67 soggetti che hanno completato lo Studio 2, 61 sono stati arruolati nello Studio 3 (studio di estensione). Il tempo mediano totale in studio per gli Studi 2+3 è stato pari a 3,4 anni, e il numero mediano di giorni di esposizione è stato pari a 332. **Profilassi, età <6 anni.** L'intervallo mediano di somministrazione è stato pari a 3,50 giorni nello Studio 2 e nello Studio 3. Il consumo annuale mediano di fattore è stato pari a 5146 UI/kg (min. 3695, max. 8474) nello Studio 2 e pari a 5418 UI/kg (min. 3435, max. 9564) nello Studio 3. Il tasso annualizzato di sanguinamento (ABR) mediano è stato rispettivamente pari a 0,00 (min. 0, max. 10,5) e 1,18 (min. 0, max. 9,2). **Profilassi, età compresa tra 6 e 12 anni.** L'intervallo mediano di somministrazione è stato pari a 3,49 giorni nello Studio 2 e 3,50 giorni nello Studio 3. Il consumo annuale mediano di fattore è stato pari a 4700 UI/kg (min. 3819, max. 8230 UI/kg) nello Studio 2 e 4990 UI/kg (min. 3856, max. 9527) nello Studio 3. L'ABR mediano è stato rispettivamente pari a 2,01 (min. 0, max. 27,2) e 1,59 (min. 0, max. 8,0). **Dodici (12) soggetti adolescenti, di età compresa tra 12 e 18 anni,** sono stati inclusi nella popolazione di studio adulta con trattamento in regime di profilassi. Il consumo annuale mediano di fattore è stato pari a 5572 UI/kg (min. 3849, max. 7035) nello Studio 1 e 4456 UI/kg (min. 3563, max. 8011) nello Studio 3. L'ABR mediano è stato rispettivamente pari a 1,92 (min. 0, max. 7,1) e 1,25 (min. 0, max. 9,5). **Trattamento degli episodi emorragici.** Nel corso degli Studi 2 e 3 sono stati trattati 447 episodi emorragici, con una dose mediana pari a 63 UI/kg (min. 28, max. 186) per il controllo dei singoli episodi emorragici. Il 90,2% delle prime infusioni è stato giudicato eccellente o buono dai pazienti e di coloro che li assistono. **Immunogenicità.** L'immunogenicità di ELOCTA è stata valutata nel corso del programma di studi clinici in 276 pazienti con emofilia A grave precedentemente trattati (207 adolescenti e adulti, e 69 pazienti pediatrici). In nessuno di questi pazienti è stato riscontrato lo sviluppo di inibitori. **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ELOCTA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del deficit ereditario di fattore VIII (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Tutti gli studi farmacocinetici con ELOCTA sono stati condotti in pazienti con emofilia A grave precedentemente trattati. I dati presentati in questo paragrafo sono stati ottenuti mediante test cromogenico e test di coagulazione "one-stage". I parametri farmacocinetici dei dati ottenuti con il test cromogenico sono stati simili a quelli ottenuti con il test di coagulazione "one-stage". Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate in 28 soggetti (≥15 anni)

che ricevevano ELOCTA (rFVIIIc). Dopo un periodo di sospensione di almeno 96 ore (4 giorni), i soggetti hanno ricevuto una dose singola di 50 UI/kg di ELOCTA. I campioni per gli studi di farmacocinetica sono stati prelevati prima della somministrazione della dose e, successivamente, in 7 determinati momenti, fino a 120 ore (5 giorni) dopo la somministrazione. I parametri farmacocinetici dopo una dose di 50 UI/kg di ELOCTA sono riportati nelle tabelle 3 e 4.

Tabella 3: Parametri farmacocinetici di ELOCTA nel test di coagulazione "one-stage"

Parametri farmacocinetici ¹	ELOCTA (IC 95%) N=28
Recupero incrementale (UI/dL per UI/kg)	2,24 (2,11-2,38)
AUC/Dose (UI*h/dL per 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)
MRT (h)	25,2 (22,7-27,9)
V _{ss} (mL/kg)	49,1 (46,6-51,7)

¹ I parametri farmacocinetici sono presentati come media geometrica (IC 95%)
Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; C_{max} = attività massima; AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) attività del FVIII-tempo; t_{1/2} = emivita terminale; CL = *clearance*; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario; MRT = tempo medio di permanenza (*mean residence time*)

Tabella 4: Parametri farmacocinetici di ELOCTA nel test cromogenico

Parametri farmacocinetici ¹	ELOCTA (IC 95%) N=27
Recupero incrementale (UI/dL per UI/kg)	2,49 (2,28-2,73)
AUC/Dose (UI*h/dL per 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)
MRT (h)	25,0 (22,4-27,8)
V _{ss} (mL/kg)	52,6 (47,4-58,3)

¹ I parametri farmacocinetici sono presentati come media geometrica (IC 95%)
Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; C_{max} = attività massima; AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) attività del FVIII-tempo; t_{1/2} = emivita terminale; CL = *clearance*; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario; MRT = tempo medio di permanenza (*mean residence time*)

I dati farmacocinetici dimostrano che ELOCTA ha una prolungata emivita in circolo. **Popolazione pediatrica.** I parametri farmacocinetici di ELOCTA sono stati determinati per gli adolescenti nello Studio 1 (il prelievo dei campioni per gli studi di farmacocinetica è stato effettuato prima della somministrazione e le valutazioni sono state condotte a tempi diversi fino a 120 ore (5 giorni) *post-dose*) e per i bambini nello studio 2 (il prelievo dei campioni per gli studi di farmacocinetica è stato effettuato prima della somministrazione e le valutazioni sono state condotte a tempi diversi fino a 72 ore (3 giorni) *post-dose*). Le tabelle 5 e 6 riportano i parametri farmacocinetici calcolati a partire dai dati pediatrici dei soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Tabella 5: Parametri farmacocinetici di ELOCTA per i soggetti pediatrici nel test di coagulazione "one-stage"

Parametri farmacocinetici ¹	Studio 2		Studio 1*
	<6 anni N = 23	da 6 a <12 anni N = 31	da 12 a <18 anni N = 11
Recupero incrementale (UI/dL per UI/kg)	1,90 (1,79-2,02)	2,30 (2,04-2,59)	1,81 (1,56-2,09)
AUC/Dose (UI*h/dL per 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)
MRT (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 _{ss} (mL/kg)	57,9 (54,1-62,0)	49,5 (44,1-55,6)	59,4 (52,7-67,0)

¹ I parametri farmacocinetici sono presentati come media geometrica (IC 95%)
Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) attività del FVIII-tempo; t_{1/2} = emivita terminale; CL = *clearance*; MRT = tempo medio di permanenza (*mean residence time*); V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario
 *I parametri farmacocinetici per l'età compresa tra 12 e <18 anni includevano soggetti di tutti i bracci dello Studio 1 con differenti schemi di campionamento

Tabella 6: Parametri farmacocinetici di ELOCTA per i soggetti pediatrici nel test cromogenico

Parametri farmacocinetici ¹	Studio 2		Studio 1*
	<6 anni N = 24	da 6 a <12 anni N = 27	da 12 a <18 anni N = 11
Recupero incrementale (UI/dL per UI/kg)	1,88 (1,73-2,05)	2,08 (1,91-2,25)	1,91 (1,61-2,27)
AUC/Dose (UI*h/dL per UI/kg)	25,9 (23,4-28,7)	32,8 (28,2-38,2)	40,8 (29,3-56,7)
t _{1/2} (h)	14,3 (12,6-16,2)	15,9 (13,8-18,2)	17,5 (12,7-24,0)
MRT (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 _{ss} (mL/kg)	66,5 (59,8-73,9)	63,1 (56,3-70,9)	57,6 (50,2-65,9)

¹ I parametri farmacocinetici sono presentati come media geometrica (IC 95%)
Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) attività del FVIII-tempo; t_{1/2} = emivita terminale; CL = clearance; MRT = tempo medio di permanenza (*mean residence time*); V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario
 * I parametri farmacocinetici per l'età compresa tra 12 e <18 anni includevano soggetti di tutti i bracci dello Studio 1 con differenti schemi di campionamento

In confronto agli adolescenti e agli adulti, i bambini di età inferiore ai 12 anni possono presentare una clearance maggiore e un'emivita più breve, in linea con quanto osservato per altri fattori della coagulazione. Queste differenze devono essere tenute in considerazione al momento di stabilire la dose. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità acuta e tossicità a dosi ripetute (comprendenti valutazioni di tossicità locale e sicurezza farmacologica). Non sono stati condotti studi di genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione o dello sviluppo embriofetale. In uno studio di trasferimento placentare è stato evidenziato che, nel topo, ELOCTA attraversa la placenta in piccola quantità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Polvere. Saccarosio, Sodio cloruro, Istidina, Calcio cloruro diidrato, Polisorbato 20, Sodio idrossido (per regolare il pH), Acido cloridrico (per regolare il pH). **Solvente.** Acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Dal momento che il trattamento può essere inefficace se il fattore VIII della coagulazione viene adsorbito dalle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione, deve essere utilizzato solo il set per infusione fornito. **6.3 Periodo di validità.** **Flaconcino chiuso.** 4 anni. Nel periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C) per un singolo periodo non superiore a 6 mesi. La data di prelievo del prodotto dal frigorifero deve essere annotata sulla scatola. Dopo essere stato conservato a temperatura ambiente, il prodotto non deve essere riposto in frigorifero. Non usare dopo la data di scadenza stampata sul flaconcino e comunque non oltre sei mesi da quando la scatola è stata prelevata dal frigorifero. **Dopo la ricostituzione.** Dopo la ricostituzione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 6 ore per il prodotto conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C). Proteggere il prodotto dalla luce solare diretta. Dopo la ricostituzione, il prodotto non utilizzato entro 6 ore deve essere eliminato. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Ogni confezione contiene: • polvere in un flaconcino in vetro di tipo I, con tappo in gomma clorobutilica, • 3 mL di solvente in una siringa preriempita in vetro di tipo I, con tappo dello stantuffo in gomma bromobutilica, • un'asta dello stantuffo, • un adattatore sterile per il flaconcino, per la ricostituzione, • un set per infusione sterile, • due tamponi imbevuti di alcol, • due cerotti, • una garza. Confezione da 1. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** La polvere per preparazione iniettabile liofilizzata contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con il solvente fornito (acqua per preparazioni iniettabili) nella siringa preriempita, utilizzando per la ricostituzione l'adattatore sterile per il flaconcino. Il flaconcino deve essere ruotato leggermente fino a completa dissoluzione della polvere. Prima della somministrazione, il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per l'eventuale presenza di particelle e cambiamento del colore. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente e incolore. Le soluzioni torbide o contenenti depositi non devono essere utilizzate. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2015
 Data del rinnovo più recente: 19 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

19/08/2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Elocta 250 UI – AIC:044563017/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €297,07*; prezzo ex factory (IVA esclusa): €180,00*

Elocta 500 UI – AIC:044563029/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €594,14*; prezzo ex factory (IVA esclusa): €360*

Elocta 750 UI – AIC:044563031/E – Confezione non in commercio

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €891,22*; prezzo ex factory (IVA esclusa): €540,00*

Elocta 1000 UI – AIC:044563056/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €1188,29*; prezzo ex factory (IVA esclusa): €720,00*

Elocta 1500 UI – AIC:044563068/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €1782,43*; prezzo ex factory (IVA esclusa): €1080,00*

Elocta 2000 UI – AIC:044563070/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €2376,58*; prezzo ex factory (IVA esclusa): €1440,00*

Elocta 3000 UI – AIC:044563082/E

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): €3564,86*; prezzo ex factory (IVA esclusa): 2160,00*

*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte dall'Autorità competente.

Classe di rimborsabilità: A-PHT

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)

Il dosaggio da 4000 UI, autorizzato da EMA con decisione della Commissione Europea C(2018)8678 del 07/12/2018, non è attualmente rimborsato in Italia.





ELOCTA®

efmoroctocog alfa
(fattore VIII della coagulazione umano
ricombinante, proteina di fusione Fc)



Sobi ed Elocta sono marchi registrati di Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Swedish Orphan Biovitrum srl – Via V. Lancetti 43 – 20158 Milano – www.sobi-italia.it
©2020 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – Tutti i diritti riservati

Depositato presso AIFA in data 23/09/2020 – 2020-IT-0037