

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELOCTA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 750 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 6000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ELOCTA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 83 I.E. Efmoroctocog alfa.

ELOCTA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 167 I.E. Efmoroctocog alfa.

ELOCTA 750 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 750 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 250 I.E. Efmoroctocog alfa.

ELOCTA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 333 I.E. Efmoroctocog alfa.

ELOCTA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1500 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 500 I.E. Efmoroctocog alfa.

ELOCTA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 667 I.E. Efmoroctocog alfa.

ELOCTA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 1000 I.E. Efmoroctocog alfa.

ELOCTA 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 4000 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 1333 I.E. Efmoroctocog alfa.

ELOCTA 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 5000 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 1667 I.E. Efmoroctocog alfa.

ELOCTA 6000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 6000 I.E. Efmoroctocog alfa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung ca. 2000 I.E. Efmoroctocog alfa.

Die Aktivität (Internationale Einheiten) wird unter Verwendung des chromogenen Tests gemäß Europäischem Arzneibuch gegen einen firmeneigenen Standard bestimmt, der dem WHO-Standard für Faktor VIII entspricht. Die spezifische Aktivität von ELOCTA beträgt 4000-10200 I.E./mg Protein.

Efmoroctocog alfa (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII, Fc-Fusionsprotein [rFVIII_h]) besteht aus 1.890 Aminosäuren. Es wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer humanen embryonalen Nierenzelllinie (HEK-Zelllinie) ohne Verwendung jeglicher exogener Proteine menschlichen oder tierischen Ursprungs während des Zellkulturprozesses, der Aufreinigung oder endgültigen Formulierung, hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

0,6 mmol (oder 14 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: lyophilisiertes, weißes bis cremefarbenes Pulver bzw. Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke; eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

ELOCTA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Hämophilie eingeleitet werden.

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ELOCTA bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dosierung

Die Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der verabreichten rekombinanten Faktor-VIII-Fc-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, bezogen auf den derzeitigen WHO-Standard für Faktor-VIII-Produkte. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normale menschliche Plasmaspiegel) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf den Internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine I.E. der Aktivität des rekombinanten Faktor-VIII-Fc-Proteins entspricht dem Faktor-VIII-Gehalt von 1 ml humanem Normalplasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an rekombinatem Faktor-VIII-Fc basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) x 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl)

Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren (siehe Abschnitt 5.2). Es ist nicht zu erwarten, dass die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Aktivität verzögert ist.

Bei den folgenden Blutungsereignissen sollte die Faktor-VIII-Aktivität (in % des Normbereichs oder in I.E./dl) während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Plasmaspiegel abfallen. Tabelle 1 dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen:

Tabelle 1: Leitfaden für die Dosierung von ELOCTA bei der Behandlung von Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Behandlung (Tage)
<u>Blutung</u>		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Wiederholung der Injektion alle 12 bis 24 Stunden, für mindestens einen Tag, bis die Blutung (erkennbar durch Schmerzen) gestillt oder eine Wundheilung eingetreten ist. ¹
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Wiederholung der Injektion alle 12 bis 24 Stunden über 3-4 Tage oder länger bis zur Beseitigung des Schmerzzustandes und der akuten Beeinträchtigung. ¹
Lebensbedrohliche Blutungen	60 - 100	Wiederholung der Injektion alle 8 bis 24 Stunden, bis die Gefährdung beseitigt ist.
<u>Chirurgischer Eingriff</u>		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 - 60	Wiederholung der Injektion alle 24 Stunden, für mindestens einen Tag, bis eine Heilung eintritt.
<u>Größere Eingriffe</u>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Injektion bei Bedarf alle 8 bis 24 Stunden bis zur ausreichenden Wundheilung, anschließend Weiterbehandlung für mind. weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl).

¹ Bei einigen Patienten und unter manchen Umständen kann das Dosierungsintervall auf bis zu 36 Stunden verlängert werden. Für die pharmakokinetischen Daten siehe Abschnitt 5.2.

Prophylaxe

Bei der Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 50 I.E./kg alle 3 bis 5 Tage. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten im Bereich zwischen 25 und 65 I.E./kg angepasst werden (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2). In einigen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Überwachung der Behandlung

Während des Behandlungsverlaufs sollten die Faktor-VIII-Spiegel angemessen oft bestimmt werden (mittels Einstufen-Gerinnungs- oder chromogenen Test), um die anzuwendende Dosis und die Frequenz der wiederholten Injektionen anzupassen. Einzelne Patienten können unterschiedlich auf Faktor VIII ansprechen, wodurch es zu unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten kommen kann. Die Körpergewicht-basierte Dosierung muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Wenn zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in den Blutproben der Patienten ein Einstufen-Gerinnungstest auf Basis der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) *in vitro* verwendet wird, können die Ergebnisse für die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sowohl durch das im Test verwendete aPTT-Reagenz als auch den verwendeten Referenzstandard signifikant beeinflusst werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn das Labor gewechselt und/oder im Test ein anderes Reagenz eingesetzt wird.

Ältere Patienten

Für Patienten ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 12 Jahren können häufigere Gaben oder höhere Dosen notwendig sein (siehe Abschnitt 5.1). Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Art der Anwendung

ELOCTA ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

ELOCTA wird über mehrere Minuten intravenös injiziert. Die Infusionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten und 10 ml/min nicht überschreiten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII und/oder Fc-Domäne) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf ELOCTA sind möglich. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte den Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen.

Die Patienten sollten über Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie aufgeklärt werden.

Im Falle eines anaphylaktischen Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind im Allgemeinen gegen die prokoagulatorische Aktivität des Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko der Bildung von Inhibitoren korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko in den ersten 20 Expositionstagen am höchsten ist. In seltenen Fällen entwickeln sich Inhibitoren noch nach den ersten 100 Expositionstagen.

Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen, die in der Vergangenheit eine Entwicklung von Antikörper zeigten, wurde beim Wechsel von einem Faktor-VIII-Produkt zu einem anderen Produkt das Wiederauftreten von Antikörpern (niedrigtitrig) beobachtet. Es wird daher empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig auf das Auftreten von Antikörpern zu überwachen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer. Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Gerinnungsfaktor-VIII-Produkten behandelt werden, sorgfältig mit Hilfe geeigneter klinischer Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht kontrolliert werden kann, soll ein Test zum Nachweis von Faktor-VIII-Inhibitoren durchgeführt werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Behandlung unwirksam sein und es sollten andere Behandlungsmöglichkeiten erwogen werden. Die Behandlung solcher Patienten soll von Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung von Hämophilie und Faktor-VIII-Inhibitoren haben.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FVIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Dokumentation der Chargenbezeichnung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ELOCTA an einen Patienten, den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels aufzuzeichnen, um eine Zuordnung von Patienten zur Charge des Arzneimittels zu ermöglichen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen von humanem Gerinnungsfaktor VIII (rDNA) mit anderen Arzneimitteln berichtet worden. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit ELOCTA nicht durchgeführt. In einer Studie wurde die Plazentagängigkeit bei Mäusen untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor VIII während der

Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor. Fertilitätsstudien am Tier wurden mit ELOCTA nicht durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ELOCTA hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Selten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (wie Schwellung des Gesichts, Hautausschlag, Nesselsucht, Engegefühl im Brustbereich und Schwierigkeiten beim Atmen, brennendes und stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie) beobachtet, die sich möglicherweise in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich ELOCTA, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Wenn solche Inhibitoren auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichendes klinisches Ansprechen. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der nachstehenden Tabelle 2 angegebenen Häufigkeiten wurden bei insgesamt 276 Patienten mit schwerer Hämophilie A in klinischen Phase III-Studien und einer Erweiterungsstudie mit einer Dauer von bis zu vier Jahren beobachtet. Nebenwirkungen wurden über insgesamt 893,72 Patientenjahre beobachtet. Die Anzahl der Expositionstage betrug insgesamt 80848 mit einem Medianwert von 294 (Intervall 1-735) Expositionstagen pro Patienten.

In der Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC und Preferred Term Level) aufgeführt.

Die Häufigkeiten wurden entsprechend der nachfolgenden Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen von ELOCTA in klinischen Studien

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Gelegentlich (PTPs) ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Dysgeusie	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Bradykardie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie Hitzewallung Angiopathie ²	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Unterbauch	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie Myalgie Rückenschmerzen Gelenkschwellung	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein Thoraxschmerzen Kältegefühl Wärmegefühl	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	Gelegentlich

¹ Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten.

² Prüfarztbezeichnung: *vaskuläre Schmerzen nach Injektion von ELOCTA*.

Kinder und Jugendliche

Zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten wurden keine altersbedingten Unterschiede bei den Nebenwirkungen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das** in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Nach Aktivierung der Gerinnungskaskade wird Faktor VIII in den aktivierten Faktor VIII umgewandelt und vom von-Willebrand-Faktor freigegeben. Aktivierter Faktor VIII wirkt als ein Co-Faktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt so auf Phospholipidoberflächen die Umwandlung von Faktor X in den aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X wiederum wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um, und ein Blutgerinnsel kann gebildet werden.

Hämophilie A ist eine X-chromosomal gebundene Erbkrankheit der Blutgerinnung, die auf einem Mangel an funktionsfähigem Faktor VIII beruht. Als Folge davon kann es zu Blutungen in Gelenke, Muskeln oder inneren Organen kommen, die entweder spontan oder infolge von Unfällen oder chirurgischen Eingriffen entstehen können. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel angehoben, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-Mangels sowie eine Behebung der Blutungsneigungen herbeigeführt werden.

ELOCTA (Efmoroctocog alfa) ist ein vollständig rekombinantes Fusionsprotein mit verlängerter Halbwertszeit. ELOCTA besteht aus dem B-Domänen-deletierten rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor VIII und der kovalent daran gebundenen Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1. Die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor. Dieser Rezeptor wird lebenslang exprimiert und ist Teil eines natürlichen Mechanismus, bei dem Immunglobuline vor einem lysosomalen Abbau geschützt werden und wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt werden können, was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt. Efmoroctocog alfa bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor und nutzt dadurch denselben natürlichen Mechanismus, um den lysosomalen Abbau zu verzögern und eine längere Plasmahalbwertszeit als für den endogenen Faktor VIII zu ermöglichen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von ELOCTA wurden in zwei multinationalen, unverblindeten Zulassungsstudien untersucht: eine Phase-3-Studie, bezeichnet als Studie I und eine pädiatrische Phase-3-Studie, bezeichnet als Studie II (siehe Kinder).

In Studie I wurden 165 vorbehandelte männliche Patienten (12 bis 65 Jahre alt) mit schwerer Hämophilie A eingeschlossen. Patienten, die vor dem Einschluss in die Studie ein Prophylaxe-Schema erhalten hatten, wurden dem individualisierten Prophylaxe-Arm zugeordnet. Patienten, die vor dem Studieneinschluss eine Bedarfsbehandlung erhalten hatten, konnten entweder dem individualisierten Prophylaxe-Arm zugeteilt werden oder wurden per Randomisierung der wöchentlichen Prophylaxe bzw. der Bedarfsbehandlung zugeteilt.

Prophylaxe-Schema:

Individualisierte Prophylaxe: 25 bis 65 I.E./kg alle 3 bis 5 Tage

Wöchentliche Prophylaxe: 65 I.E./kg

Von 153 Patienten, die Studie I abgeschlossen hatten, wurden 150 in Studie III (Erweiterungsstudie) eingeschlossen. Die mediane Gesamtzeit in Studie I+III betrug 4,2 Jahre und die mediane Anzahl der Expositionstage betrug 309.

Individualisierte Prophylaxe: Der mediane jährliche Faktorverbrauch lag bei 4212 I.E./kg (Min. 2877, Max. 7943) in Studie I und bei 4223 I.E./kg (Min. 2668, Max. 8317) in Studie III. Die entsprechende mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) betrug 1,60 (Min. 0, Max. 18,2) bzw. 0,74 (Min. 0, Max. 15,6).

Wöchentliche Prophylaxe: Der mediane jährliche Faktorverbrauch lag bei 3805 I.E./kg (Min. 3353, Max. 6196) in Studie I und bei 3510 I.E./kg (Min. 2758, Max. 3984) in Studie III. Die entsprechende ABR betrug 3,59 (Min. 0, Max. 58,0) bzw. 2,24 (Min. 0, Max. 17,2).

Bedarfsbehandlung: Der mediane jährliche Faktorverbrauch lag bei 1039 I.E./kg (Min. 280, Max. 3571) für die 23 Patienten, die in Studie I auf die Bedarfsbehandlung randomisiert wurden, und bei 671 I.E./kg (Min. 286, Max. 913) für die 6 Patienten, die in Studie III mindestens ein Jahr lang die Bedarfsbehandlung weiterführten.

Patienten, die von der Bedarfsbehandlung zur wöchentlichen Prophylaxe in Studie III wechselten, hatten eine mediane ABR von 1,67.

Es gilt zu beachten, dass die ABR zwischen verschiedenen Faktorkonzentrat und zwischen den verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

Behandlung von Blutungen: In Studie I und III wurden 2490 Blutungsereignisse mit einer medianen Dosis von 43,8 I.E./kg (Min 13,0, Max. 172,8) je Blutung kontrolliert. 79,2 % der ersten Injektionen wurden von den Patienten mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet.

Perioperative Behandlung (chirurgische Prophylaxe): In Studie I und Studie III wurden an 34 Patienten insgesamt 48 große chirurgische Eingriffe durchgeführt und beurteilt. Das hämostatische Ansprechen wurde von den Ärzten mit „ausgezeichnet“ bei 41 und mit „gut“ bei 3 von 44 großen chirurgischen Eingriffen bewertet. Die mediane Dosis zur Aufrechterhaltung der Hämostase während des chirurgischen Eingriffs betrug 60,6 I.E./kg (Min. 38, Max. 158).

Kinder und Jugendliche

In Studie II wurden insgesamt 71 vorbehandelte männliche pädiatrische Patienten < 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A eingeschlossen. 69 der 71 eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens 1 Dosis ELOCTA und konnten hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet werden (35 waren < 6 Jahre alt und 34 waren 6 bis < 12 Jahre alt). Das Prophylaxe-Schema begann mit 25 I.E./kg am ersten Tag, gefolgt von 50 I.E./kg am vierten Tag. Dosen von bis zu 80 I.E./kg und ein Dosierungsintervall von lediglich 2 Tagen waren zulässig und kamen bei einer begrenzten Anzahl von Patienten in der Studie zum Einsatz. Von 67 Patienten, die Studie II abgeschlossen hatten, wurden 61 in Studie III (Erweiterungsstudie) eingeschlossen. Die mediane Gesamtzeit in Studie II+III betrug 3,4 Jahre und die mediane Anzahl der Expositionstage betrug 332.

Prophylaxe, Alter < 6 Jahre: Das mediane Dosierungsintervall betrug 3,50 Tage in Studie II und Studie III. Der mediane jährliche Faktorverbrauch lag bei 5146 I.E./kg (Min. 3695, Max. 8474) in Studie II und bei 5418 I.E./kg (Min. 3435, Max. 9564) in Studie III. Die entsprechende mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) betrug 0,00 (Min. 0, Max. 10,5) bzw. 1,18 (Min. 0, Max. 9,2).

Prophylaxe, Alter 6 bis < 12 Jahre: Das mediane Dosierungsintervall betrug 3,49 Tage in Studie II und 3,50 Tage in Studie III. Der mediane jährliche Faktorverbrauch lag bei 4700 I.E./kg (Min. 3819, Max. 8230 I.E./kg) in Studie II und bei 4990 I.E./kg (Min. 3856, Max. 9527) in Studie III. Die entsprechende mediane ABR betrug 2,01 (Min. 0, Max. 27,2) bzw. 1,59 (Min. 0, Max. 8,0).

12 jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurden in die prophylaktisch behandelte erwachsene Studienpopulation eingeschlossen. Der mediane jährliche Faktorverbrauch lag bei 5572 I.E./kg (Min. 3849, Max. 7035) in Studie I und bei 4456 I.E./kg (Min. 3563, Max. 8011) in Studie III. Die entsprechende mediane ABR betrug 1,92 (Min. 0, Max. 7,1) bzw. 1,25 (Min. 0, Max. 9,5).

Behandlung von Blutungen: In Studie II und III wurden 447 Blutungsereignisse mit einer medianen Dosis von 63 I.E./kg (Min. 28, Max. 186) je Blutung kontrolliert. 90,2 % der ersten Injektionen wurden von den Patienten und ihren Betreuern mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet.

Immunogenität

Die Immunogenität von ELOCTA wurde in dem klinischen Studienprogramm bei 276 vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (207 Jugendliche und Erwachsene sowie 69 Kinder) beurteilt. Bei keinem dieser Patienten entwickelten sich Inhibitoren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ELOCTA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung eines angeborenen Faktor-VIII-Mangels gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alle pharmakokinetischen Studien mit ELOCTA wurden bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A durchgeführt. Die in diesem Abschnitt präsentierten Daten wurden mit dem chromogenen und Einstufen-Gerinnungstest ermittelt. Die pharmakokinetischen Daten, die mit dem chromogenen Test ermittelt wurden, waren ähnlich denen, die mit dem Einstufen-Gerinnungstest ermittelt wurden.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden an 28 Patienten (≥ 15 Jahre) untersucht, die ELOCTA (rFVIII_{Fc}) erhielten. Nach einer Auswaschphase von mindestens 96 Stunden (4 Tage) erhielten die Patienten eine Einzeldosis zu 50 I.E./kg ELOCTA. Pharmakokinetische Proben wurden vor der Dosisgabe und anschließend an sieben Zeitpunkten bis zu 120 Stunden (5 Tage) nach der Dosisgabe entnommen. Die pharmakokinetischen Parameter nach einer Dosis von 50 I.E./kg ELOCTA sind in den Tabellen 3 und 4 wiedergegeben.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter von ELOCTA mit dem Einstufen-Gerinnungstest bestimmt

Pharmakokinetische Parameter ¹	ELOCTA (95%-KI)
	N = 28
Inkrementelle Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)	2,24 (2,11 - 2,38)
AUC/Dosis (I.E. *h/dl pro I.E./kg)	51,2 (45,0 - 58,4)
C _{max} (I.E./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 Die pharmakokinetischen Parameter sind als geometrischer Mittelwert (95%iges KI) angegeben
 Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; C_{max}= maximale Aktivität; AUC = Fläche unter der Kurve aus der FVIII-Aktivität gegen die Zeit; T_{1/2}= terminale Halbwertszeit; CL = Clearance; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady State; MRT = mittlere Verweildauer.

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter von ELOCTA mit dem chromogenen Test bestimmt

Pharmakokinetische Parameter ¹	ELOCTA (95%-KI)
	N = 27
Inkrementelle Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)	2,49 (2,28 - 2,73)
AUC/Dosis (I.E. *h/dl pro I.E./kg)	47,5 (41,6 - 54,2)
C _{max} (I.E./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 Die pharmakokinetischen Parameter sind als geometrischer Mittelwert (95%iges KI) angegeben
 Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; C_{max}= maximale Aktivität; AUC = Fläche unter der Kurve aus der FVIII-Aktivität gegen die Zeit; T_{1/2}= terminale Halbwertszeit; CL = Clearance; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady State; MRT = mittlere Verweildauer.

Die pharmakokinetischen Daten zeigen, dass ELOCTA eine verlängerte Halbwertszeit aufweist.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Parameter von ELOCTA wurden in Studie I für Jugendliche (pharmakokinetische Probenahme vor der Dosisgabe und an mehreren Zeitpunkten bis zu 120 Stunden [5 Tage] nach der Dosisgabe) und in Studie II für Kinder (pharmakokinetische Probenahme vor der Dosisgabe und an mehreren Zeitpunkten bis zu 72 Stunden [3 Tage] nach der Dosisgabe) bestimmt. Die mit den Daten pädiatrischer Patienten unter 18 Jahren berechneten pharmakokinetischen Parameter sind in den Tabellen 5 und 6 wiedergegeben.

Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter von ELOCTA in Kindern und Jugendlichen mit dem Einstufen-Gerinnungstest bestimmt

Pharmakokinetische Parameter ¹	Studie II		Studie I*
	< 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre	12 bis < 18 Jahre
	N = 23	N = 31	N = 11
Inkrementelle Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)	1,90 (1,79 - 2,02)	2,30 (2,04 - 2,59)	1,81 (1,56 - 2,09)
AUC/Dosis (I.E.*h/dl pro I.E./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 Die pharmakokinetischen Parameter sind als geometrischer Mittelwert (95%iges KI) angegeben
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; AUC = Fläche unter der Kurve aus der FVIII-Aktivität gegen die Zeit; T_{1/2} = terminale Halbwertszeit; CL = Clearance; MRT = mittlere Verweildauer; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady State.

* Die pharmakokinetischen Parameter für das Alter von 12 bis < 18 Jahren beruhen auf Daten von Patienten sämtlicher Behandlungsarme in Studie I mit unterschiedlichen Probenahmeplänen.

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter von ELOCTA in Kindern und Jugendlichen mit dem chromogenen Test bestimmt

Pharmakokinetische Parameter ¹	Studie II		Studie I*
	< 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre	12 bis < 18 Jahre
	N = 24	N = 27	N = 11
Inkrementelle Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)	1,88 (1,73 - 2,05)	2,08 (1,91 - 2,25)	1,91 (1,61 - 2,27)
AUC/Dosis (I.E.*h/dl pro I.E./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 Die pharmakokinetischen Parameter sind als geometrischer Mittelwert (95%iges KI) angegeben
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; AUC = Fläche unter der Kurve aus der FVIII-Aktivität gegen die Zeit; T_{1/2} = terminale Halbwertszeit; CL = Clearance; MRT = mittlere Verweildauer; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady State.

* Die pharmakokinetischen Parameter für das Alter von 12 bis < 18 Jahren beruhen auf Daten von Patienten sämtlicher Behandlungsarme in Studie I mit unterschiedlichen Probennahmeplänen.

Im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen können Kinder unter 12 Jahren eine höhere Clearance und eine kürzere Halbwertszeit aufweisen, was mit den Daten anderer Gerinnungsfaktoren übereinstimmt. Diese Unterschiede sind bei der Dosierung zu berücksichtigen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe (einschließlich Beurteilungen der lokalen Toxizität und der Sicherheitspharmakologie) lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Untersuchung der Genotoxizität, des kanzerogenen Potentials, der Reproduktionstoxizität oder der embryofetalen Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt. In einer Studie zur Plazentagängigkeit wurde gezeigt, dass ELOCTA bei Mäusen in geringen Mengen die Plazenta passiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Sucrose

Natriumchlorid

L-Histidin

Calciumchlorid-Dihydrat
Polysorbat 20
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Nur das beigefügte Infusionsset sollte benutzt werden, da es infolge der Adsorption von Gerinnungsfaktor VIII an den Innenflächen einiger Injektionsausrüstungen zu einem Behandlungsversagen kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Während der Dauer der Haltbarkeit kann das Arzneimittel einmalig für bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur darf das Arzneimittel nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden. Das Arzneimittel darf nach dem auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum oder sechs Monate nach der Entnahme des Umkartons aus dem Kühlschrank (je nachdem, welches Datum früher eintritt) nicht mehr verwendet werden.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution wurde für 6 Stunden nachgewiesen, wenn das rekonstituierte Arzneimittel bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt wird. Arzneimittel vor direkter Sonneneinstrahlung schützen. Nach der Rekonstitution muss das Arzneimittel entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach der Rekonstitution verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen
- 3 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Typ-1-Glas) mit einem Bromobutyl-Gummikolbenstopfen
- eine Kolbenstange
- einen sterilen Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution
- ein steriles Infusionsset
- zwei Alkoholtupfer
- zwei Pflaster
- einen Gazetupfer

Packungsgröße: 1 Einheit.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das lyophilisierte Pulver zur Injektion in der Durchstechflasche muss mit dem bereitgestellten Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) aus der Fertigspritze unter Verwendung des sterilen Durchstechflaschen-Adapters rekonstituiert werden.

Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.

Weitere Informationen zur Rekonstitution und Verabreichung siehe Packungsbeilage.

Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis schwach schillernd und farblos sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trübe ist oder Ablagerungen zu sehen sind. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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
EU/1/15/1046/009
EU/1/15/1046/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Biogen Inc
250 Binney Street
Cambridge, MA
02142
USA

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park, NC 27709
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
SE-112 76 Stockholm
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELOCTA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 750 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 6000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Efmoroctocog alfa
rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII, Fc-Fusionsprotein

2. WIRKSTOFF(E)

Pulver: 250 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 83 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 500 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 167 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 750 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 250 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 1000 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 333 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 1500 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 500 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 2000 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 667 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 3000 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 1000 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 4000 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 1333 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 5000 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 1667 I.E./ml nach Rekonstitution),

Pulver: 6000 I.E. Efmoroctocog alfa (ca. 2000 I.E./ml nach Rekonstitution)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Sucrose, Natriumchlorid, L-Histidin, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 3 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange, 1 Durchstechflaschen-Adapter, 1 Infusionsset, 2 Alkoholtupfer, 2 Pflaster, 1 Gazetupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.
Packungsbeilage beachten.

Ein Video mit Hinweisen zur Zubereitung und Anwendung von ELOCTA kann durch Ablesen des QR-Codes mit einem Smartphone sowie über die Internetseite abgerufen werden

QR-Code einfügen + <http://www.elocta-instructions.com>

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Innerhalb von 6 Stunden nach der Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur nicht wieder im Kühlschrank lagern. Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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
EU/1/15/1046/009
EU/1/15/1046/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ELOCTA 250

ELOCTA 500

ELOCTA 750

ELOCTA 1000

ELOCTA 1500

ELOCTA 2000

ELOCTA 3000

ELOCTA 4000

ELOCTA 5000

ELOCTA 6000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ELOCTA 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 750 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 1500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 4000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 5000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ELOCTA 6000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Efmoroctocog alfa
rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E.

500 I.E.

750 I.E.

1000 I.E.

1500 I.E.

2000 I.E.

3000 I.E.

4000 I.E.

5000 I.E.

6000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für ELOCTA
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ELOCTA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ELOCTA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ELOCTA 750 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ELOCTA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ELOCTA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ELOCTA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ELOCTA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ELOCTA 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ELOCTA 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ELOCTA 6000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Efmoroctocog alfa (rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ELOCTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ELOCTA beachten?
3. Wie ist ELOCTA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ELOCTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anleitung zur Zubereitung und Verabreichung

1. Was ist ELOCTA und wofür wird es angewendet?

ELOCTA enthält den Wirkstoff Efmoroctocog alfa, ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem Gerinnungsfaktor VIII und einer Fc-Domäne. Faktor VIII ist ein natürliches im Körper vorkommendes Protein und wird im Blut benötigt, um Blutgerinnsel zu bilden und Blutungen zu stoppen.

ELOCTA ist ein Arzneimittel zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie A (erbliche Blutungsstörungen aufgrund eines Faktor-VIII-Mangels).

ELOCTA wird mittels eines rekombinanten Verfahrens hergestellt, bei dem keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs zugesetzt werden.

Wie ELOCTA wirkt

Bei Patienten mit Hämophilie A fehlt oder funktioniert der Faktor VIII nicht, wie er soll. ELOCTA wird angewendet, um den fehlenden oder fehlerhaften Faktor VIII zu ersetzen. ELOCTA steigert die Faktor-VIII-Spiegel im Blut und behebt vorübergehend die Blutungsneigung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ELOCTA beachten?

ELOCTA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Efmorococog alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie ELOCTA anwenden.

- Es besteht die geringe Möglichkeit, dass bei Ihnen eine anaphylaktische Reaktion (eine schwere, plötzliche allergische Reaktion) gegen ELOCTA auftritt. Anzeichen allergischer Reaktionen können Jucken am ganzen Körper, Nesselsucht, Engegefühl im Brustbereich, Atemschwierigkeiten und niedriger Blutdruck sein. Wenn eines dieser Symptome auftritt, beenden Sie unverzüglich die Injektion und wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit ELOCTA nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn Sie einen zentralen Venenkatheter (ZVK) benötigen, ist das Risiko für Komplikationen in Verbindung mit dem ZVK wie örtliche Infektionen, Bakterien im Blut und eine Thrombose im Bereich des Katheters zu berücksichtigen.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von ELOCTA der Name und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels aufgezeichnet werden.

Anwendung von ELOCTA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

ELOCTA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist ELOCTA anzuwenden?

Die Behandlung mit ELOCTA wird von einem Arzt begonnen, der in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie erfahren ist. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an (siehe Abschnitt 7). Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

ELOCTA wird als Injektion in eine Vene gegeben. Ihr Arzt wird Ihre ELOCTA-Dosis (in Internationalen Einheiten oder „I.E.“) berechnen, abhängig von Ihren individuellen Anforderungen an die Faktor VIII-Substitutionstherapie, und davon, ob das Arzneimittel zur Vorbeugung oder zur Behandlung einer Blutung eingesetzt wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass Ihre Blutungen mit der von Ihnen erhaltenen Dosis nicht kontrolliert werden.

Wie oft Sie eine Injektion benötigen richtet sich danach, wie gut ELOCTA bei Ihnen wirkt. Ihr Arzt wird geeignete Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass in Ihrem Blut ausreichende Mengen an Faktor VIII vorhanden sind.

Behandlung von Blutungen

Die Dosis von ELOCTA wird in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht und den zu erreichenden Faktor-VIII-Spiegeln berechnet. Die angestrebten Faktor-VIII-Spiegel hängen von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosis von ELOCTA beträgt 50 I.E. pro kg Körpergewicht und wird alle 3 bis 5 Tage verabreicht. Die Dosis kann von Ihrem Arzt im Bereich zwischen 25 und 65 I.E. pro kg Körpergewicht angepasst werden. In einigen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

ELOCTA kann bei Kindern und Jugendlichen jeden Alters angewendet werden. Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosen oder häufigere Injektionen erforderlich sein.

Wenn Sie eine größere Menge von ELOCTA angewendet haben, als Sie sollten

Teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit. Sie sollten ELOCTA immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt anwenden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von ELOCTA vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenden Sie Ihre Dosis an, sobald Sie sich daran erinnern, und fahren Sie dann mit Ihrem üblichen Dosierungsschema fort. Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von ELOCTA abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von ELOCTA nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung von ELOCTA abbrechen, sind Sie möglicherweise nicht länger gegen Blutungen geschützt oder gegenwärtige Blutungen hören möglicherweise nicht auf.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn schwere, plötzliche allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktion) auftreten, muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Sie müssen sofort Ihren Arzt kontaktieren, wenn Sie eines der folgenden Symptome einer allergischen Reaktion bemerken: Schwellung des Gesichts, Hautausschlag, Jucken am ganzen Körper, Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, Schwierigkeiten beim Atmen, brennendes und stechendes Gefühl an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Kopfschmerzen, niedriger Blutdruck, allgemeines Unwohlsein, Übelkeit, Unruhe und schneller Herzschlag, Schwindelgefühl oder Bewusstlosigkeit.

Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) können gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) Inhibitor-Antikörper (siehe Abschnitt 2) auftreten. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kann zu unstillbaren Blutungen kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

Bei der Anwendung dieses Arzneimittels können die folgenden Nebenwirkungen auftreten.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Geschmacksänderung, langsamer Herzschlag, erhöhter Blutdruck, Hitzewallungen, schmerzende Blutgefäße nach der Injektion, Husten, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Gelenkschwellung, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, allgemeine Beschwerden, Brustschmerzen, Kältegefühl, Wärmegefühl und niedriger Blutdruck.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ELOCTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn es länger als 6 Monate bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternativ kann ELOCTA einmalig für bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt werden. Vermerken Sie das Datum der Entnahme von ELOCTA aus dem Kühlschrank und des Beginns der Aufbewahrung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton. Nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur darf das Arzneimittel nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Sobald Sie ELOCTA zubereitet haben, sollte es sofort angewendet werden. Wenn Sie die zubereitete Lösung von ELOCTA nicht sofort anwenden können, sollte sie innerhalb von 6 Stunden verwendet werden. Bewahren Sie die zubereitete Lösung nicht im Kühlschrank auf. Schützen Sie die zubereitete Lösung vor direkter Sonneneinstrahlung.

Die zubereitete Lösung ist klar bis schwach schillernd und farblos. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: es ist trübe oder enthält sichtbare Partikel.

Nicht verwendete Lösung ist auf geeignete Weise zu beseitigen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ELOCTA enthält

- Der Wirkstoff ist: Efmoroctocog alfa (rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII, Fc-Fusionsprotein). Jede Durchstechflasche von ELOCTA enthält nominal 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 oder 6000 I.E. Efmoroctocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Natriumchlorid, L-Histidin, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, siehe Abschnitt 2.

Wie ELOCTA aussieht und Inhalt der Packung

ELOCTA wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung bereitgestellt. Das Pulver ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver bzw. Kuchen. Das bereitgestellte Lösungsmittel zur Zubereitung der Injektionslösung ist eine klare, farblose Lösung. Nach der Zubereitung ist die Injektionslösung klar bis schwach schillernd und farblos.

Jede Packung von ELOCTA enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver, 3 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange, 1 Durchstechflaschen-Adapter, 1 Infusionsset, 2 Alkoholtupfer, 2 Pflaster und 1 Gazetupfer.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

България

Суидиш Орфан Биовитрум

Клон България ООД

Тел.: +359 2 437 4997

e-mail: mail.bg@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: +420 296 183 236

e-mail: mail.cz@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +49 89 55066760

e-mail: mail.de@sobi.com

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o CentralPharma Communications OÜ

Tel. +372 6 015 540

e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

Ελλάδα

Sobi Single Member I.K.E.

Τηλ: + 30 213 099 40 31

e-mail: info.greece@sobi.com

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

Lietuva

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o UAB CentralPharma Communications

Tel: +370 5 2430444

e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi

Fióktelepe

Tel: +36 1 998 9947

e-mail: mail.hu@sobi.com

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Tel: +39 02 828 77 050

e-mail: mail.it@sobi.com

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tel: + 32 288 06119

e-mail: benelux@sobi.com

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

e-mail: mail.no@sobi.com

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +43 1 253 91 5584

e-mail: mail.de@sobi.com

Polska

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w Polsce

Tel: +482 2 206 9863

e-mail: mail.pl@sobi.com

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL
Tél: +33 1 85 78 03 40
e-mail: mail.fr@sobi.com

Hrvatska

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM, Glavna
Podružnica Zagreb
Tel: +385 1 7776 836
e-mail: mail.hr@sobi.com

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Italia

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 02 828 77 050
e-mail: mail.it@sobi.com

Κύπρος

Sobi Single Member I.K.E.
Τηλ: +30 213 099 40 31
e-mail: info.greece@sobi.com

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
c/o CentralPharma Communications SIA
Tel. +371 67 450 497
e-mail: centralpharma@centralpharma.lv

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L
Tel: + 34 913 91 35 80
e-mail: mail.es@sobi.com

România

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Praga - Sucursala
Bucuresti
Tel: +40 31 229 51 96
e-mail: mail.ro@sobi.com

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. - Podružnica v
Sloveniji
Tel: +386 1 828 0538
e-mail: mail.si@sobi.com

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.
Tel: +421 2 3211 1540
e-mail: mail.sk@sobi.com

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Puh/Tel: +358 201 558 840
e-mail: mail.fi@sobi.com

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Tel: +46 8 697 20 00
e-mail: mail.se@sobi.com

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: +44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

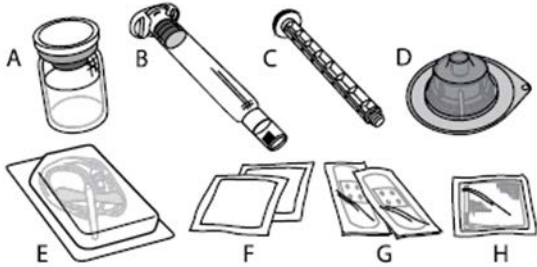
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Beachten Sie Abschnitt 7, Anleitung zur Zubereitung und Verabreichung, auf der Rückseite dieser Packungsbeilage.

7. Anleitung zur Zubereitung und Verabreichung

ELOCTA wird mittels intravenöser (i.v.) Injektion verabreicht, nachdem das Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung mit dem bereitgestellten Lösungsmittel aus der Fertigspritze aufgelöst wurde. Eine Packung ELOCTA enthält:



- A) 1 Durchstechflasche mit Pulver
- B) 3 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze
- C) 1 Kolbenstange
- D) 1 Durchstechflaschen-Adapter
- E) 1 Infusionsset
- F) 2 Alkoholtupfer
- G) 2 Pflaster
- H) 1 Gazetupfer

ELOCTA sollte nicht mit anderen Injektions- oder Infusionslösungen gemischt werden.

Waschen Sie sich die Hände, bevor Sie die Packung öffnen.

Zubereitung:

1. Überprüfen Sie den Namen und die Stärke der Packung, um sicherzustellen, dass diese das richtige Arzneimittel enthält. Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton von ELOCTA. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum des Arzneimittels abgelaufen ist.
2. Wenn ELOCTA in einem Kühlschrank aufbewahrt wurde, warten Sie vor der Anwendung, bis die Durchstechflasche mit ELOCTA (A) und die Spritze mit dem Lösungsmittel (B) Raumtemperatur angenommen haben. Verwenden Sie keine externe Wärmequelle.
3. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine saubere, ebene Oberfläche. Nehmen Sie die Flip-Top-Kappe aus Kunststoff von der Durchstechflasche mit ELOCTA ab.

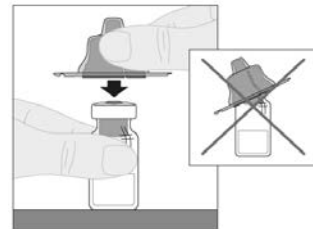


4. Wischen Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem der in der Packung enthaltenen Alkoholtupfer (F) ab und lassen Sie sie an der Luft trocknen. Vermeiden Sie nach dem Abwischen jede Berührung der Oberseite der Durchstechflasche bzw. einen Kontakt der Oberseite mit anderen Gegenständen.

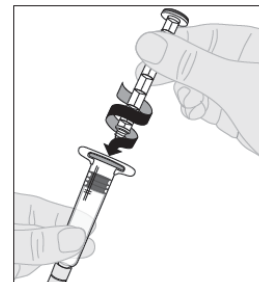


5. Ziehen Sie das Schutzpapier vom durchsichtigen Kunststoffadapter (D) ab. Nehmen Sie den Adapter nicht aus der Schutzkappe heraus. Vermeiden Sie, die Innenseite der Packung des Durchstechflaschen-Adapters zu berühren.

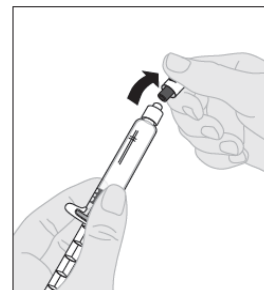
6. Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter an seiner Schutzkappe und setzen Sie ihn gerade auf die Oberseite der Durchstechflasche. Drücken Sie den Adapter fest nach unten, bis er oben auf der Durchstechflasche einrastet und der Adapterdorn durch den Stopfen der Durchstechflasche dringt.



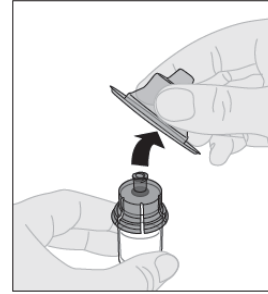
7. Verbinden Sie die Kolbenstange (C) mit der Lösungsmittel-Spritze, indem Sie die Spitze der Kolbenstange in die Öffnung des Spritzenkolbens einführen. Drehen Sie die Kolbenstange kräftig im Uhrzeigersinn, bis sie fest im Spritzenkolben sitzt.



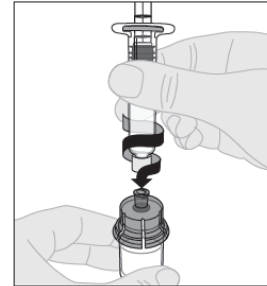
8. Brechen Sie die weiße, manipulationssichere Kunststoffkappe von der Lösungsmittel-Spritze ab, indem Sie sie an der Perforation nach unten biegen, bis sie bricht. Legen Sie die Kappe mit der Oberseite nach unten auf eine ebene Oberfläche. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder die Spritzenspitze.



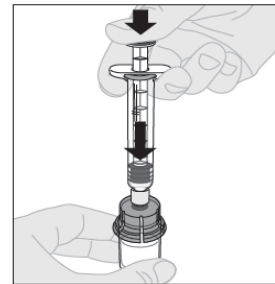
9. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Adapter und entsorgen Sie sie.



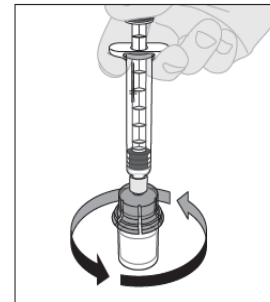
10. Verbinden Sie die Lösungsmittel-Spritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie die Spitze der Spritze in die Adapteröffnung einführen. Drücken und drehen Sie die Spritze kräftig im Uhrzeigersinn, bis sie fest sitzt.



11. Drücken Sie die Kolbenstange langsam nach unten, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit ELOCTA zu injizieren.

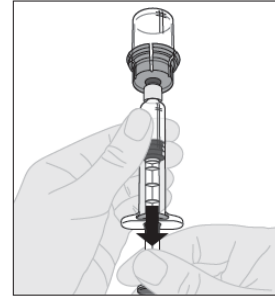


12. Lassen Sie die Spritze am Adapter und die Kolbenstange heruntergedrückt und schwenken Sie vorsichtig die Durchstechflasche, bis sich das Pulver gelöst hat. Nicht schütteln.

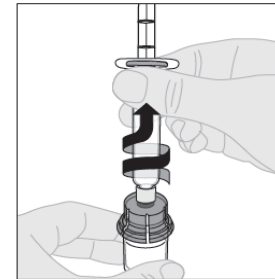


13. Die fertige Lösung muss vor der Verabreichung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung soll klar bis schwach schillernd und farblos sein. Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn sie trübe ist oder sichtbare Partikel enthält.

14. Achten Sie darauf, dass die Kolbenstange in der Spritze weiterhin vollständig heruntergedrückt ist, und drehen Sie dann die Durchstechflasche auf den Kopf. Ziehen Sie die Kolbenstange langsam heraus, um die gesamte Lösung durch den Durchstechflaschen-Adapter in die Spritze aufzuziehen.



15. Nehmen Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab, indem Sie die Durchstechflasche vorsichtig ziehen und gegen den Uhrzeigersinn drehen.



Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche von ELOCTA pro Injektion verwenden, bereiten Sie jede Durchstechflasche gemäß den obigen Anweisungen (Schritte 1 bis 13) einzeln zu. Entfernen Sie die Lösungsmittel-Spritze und lassen Sie den Durchstechflaschen-Adapter angeschlossen. Zum Aufziehen der zubereiteten Lösungen aus den einzelnen Durchstechflaschen kann eine einzelne große Luer-Lock-Spritze verwendet werden.

16. Entsorgen Sie die Durchstechflasche und den Adapter.

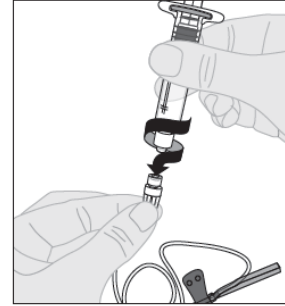
Hinweis: Wenn Sie die Lösung nicht sofort anwenden, sollte die Spritzenkappe vorsichtig wieder auf die Spritzenspitze aufgesetzt werden. Berühren Sie nicht die Spritzenspitze oder die Innenseite der Kappe.

Nach der Zubereitung kann ELOCTA vor der Verabreichung bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit muss das zubereitete ELOCTA entsorgt werden. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.

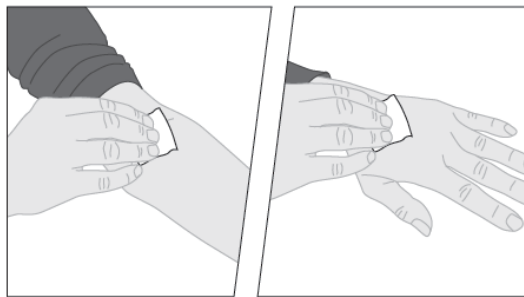
Verabreichung (intravenöse Injektion):

ELOCTA sollte mit dem der Packung beiliegenden Infusionsset (E) verabreicht werden.

1. Öffnen Sie die Packung mit dem Infusionsset und entfernen Sie die Kappe am Ende des Schlauchs. Schließen Sie die Spritze mit der zubereiteten ELOCTA-Lösung durch Drehen im Uhrzeigersinn an das Ende des Infusionsschlauchs an.



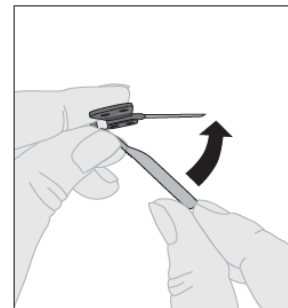
2. Verwenden Sie bei Bedarf einen Stauschlauch (Tourniquet) und bereiten Sie die Injektionsstelle vor, indem Sie die Haut gründlich mit dem anderen Alkoholtupfer aus der Packung abwischen.



3. Entfernen Sie die gesamte Luft aus dem Infusionsschlauch, indem Sie die Kolbenstange langsam herunterdrücken, bis Flüssigkeit die Nadel des Infusionsbestecks erreicht hat. Drücken Sie die Lösung nicht durch die Nadel. Nehmen Sie die durchsichtige Kunststoffschutzhülle von der Nadel ab.

4. Führen Sie die Nadel des Infusionsbestecks, wie von ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gezeigt, in eine Vene ein und entfernen Sie das Tourniquet. Wenn Sie möchten, können Sie eines der Pflaster (G) aus der Packung verwenden, um die Kunststoffflügel der Nadel an der Injektionsstelle zu fixieren. Das zubereitete Arzneimittel soll über mehrere Minuten intravenös injiziert werden. Möglicherweise wird Ihr Arzt die für Sie empfohlene Injektionsgeschwindigkeit ändern, damit es für Sie angenehmer ist.

5. Nachdem die Injektion beendet und die Nadel entfernt wurde, klappen Sie den Nadelschutz über die Nadel und lassen ihn einrasten.



6. Entsorgen Sie die gebrauchte Nadel, nicht verwendete Lösung, die Spritze und die leere Durchstechflasche auf sichere Weise in einem geeigneten Behälter für medizinische Abfälle, da diese Materialien andere Menschen verletzen können, wenn sie nicht ordnungsgemäß beseitigt werden. Die Ausrüstung darf nicht wiederverwendet werden.