

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. Efmorotocog alfa. Nach Rekonstitution enthält ELOCTA ca. 83 I.E./ml rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor VIII Efmorotocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. Efmorotocog alfa. Nach Rekonstitution enthält ELOCTA ca. 167 I.E./ml an rekombinanten Efmorotocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 750 I.E. Efmorotocog alfa. Nach Rekonstitution enthält ELOCTA ca. 250 I.E./ml an rekombinanten Efmorotocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. Efmorotocog alfa. Nach Rekonstitution enthält ELOCTA ca. 333 I.E./ml an rekombinanten Efmorotocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1500 I.E. Efmorotocog alfa. Nach Rekonstitution enthält ELOCTA ca. 500 I.E./ml an rekombinanten Efmorotocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. Efmorotocog alfa. Nach Rekonstitution enthält ELOCTA ca. 667 I.E./ml an rekombinanten Efmorotocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. Efmorotocog alfa. Nach Rekonstitution enthält ELOCTA ca. 1000 I.E./ml an rekombinanten Efmorotocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 4000 I.E. Efmorotocog alfa. Nach Rekon-

stitution enthält ELOCTA ca. 1333 I.E./ml an rekombinanten Efmorotocog alfa.

Die Aktivität (Internationale Einheiten, I.E.) wird unter Verwendung des chromogenen Tests gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von ELOCTA beträgt 4000–10200 I.E./mg Protein.

Efmorotocog alfa (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII, Fc-Fusionsprotein [rFVIII-Fc]) 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.

Überwachung der Behandlung

Während des Behandlungsverlaufs wird eine angemessene Kontrolle der Faktor-VIII-Spiegel (mittels Einstufen-Gerinnungs- oder chromogenen Test) empfohlen, um bei Bedarf 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 Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere im Fall von großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unbedingt erforderlich.

Bei Verwendung eines *in vitro* Thromboplastinzeit (aPTT)-basierten Einstufen-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in den Blutproben der Patienten, können die Ergebnisse für die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sowohl durch den

Typ des aPTT-Reagenz als auch den im Test verwendeten Referenzstandard signifikant beeinflusst werden. Auch können signifikante Unterschiede zwischen den Testergebnissen auftreten, die mittels eines aPTT-basierten Einstufen-Gerinnungstests und eines chromogenen Tests gemäß Europäischem Arzneibuch erhalten wurden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn das Labor gewechselt und/oder im Test ein anderes Reagenz eingesetzt wird.

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 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 I.E. (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 rekombinanten Faktor-VIII-Fc basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 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) × erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) × 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.

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:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Prophylaxe

Bei der Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 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.

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

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.

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 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 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. Dabei ist das Risiko in den ersten 50 Expositionstagen am höchsten, bleibt aber, auch wenn es nur gelegentlich auftritt, lebenslang bestehen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko für ein ungenügendes klinisches Ansprechen darstellen 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.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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“. Je nach Körpergewicht und Dosierung könnte der Patient jedoch mehr als eine Durchstechflasche erhalten (Informationen zum Inhalt pro Durchstechflasche siehe Abschnitt 2). Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten sollen.

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

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit Faktor VIII nicht durchgeführt. In einer Studie mit ELOCTA 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.

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 Angioödem, brennendes und stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, Giemen) beobachtet, die sich möglicherweise in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln können.

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
 In der Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC und Preferred Term Level) aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf klinischen Studien mit insgesamt 379 Patienten mit schwerer Hämophilie A, von denen 276 vorbehandelte

Patienten (PTPs) und 103 zuvor unbehandelte Patienten (PUPs) waren. Weitere Informationen zu den klinischen Studien sind in Abschnitt 5.1 zu finden.

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.

Siehe Tabelle 2

Kinder und Jugendliche

Zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten wurden keine altersbedingten Unterschiede bei den Nebenwirkungen beobachtet. Es ist davon auszugehen, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen sich bei Kindern und Erwachsenen gleichen.

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 anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
 63225 Langen
 Tel: + 49 6103 77 0
 Fax: + 49 6103 77 1234
 Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: http://www.basg.gv.at

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. Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII infundiert, bindet dieser an den von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten. Aktivierter Faktor VIII wirkt als ein Co-Faktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt so die Umwandlung von Faktor X in den aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X wiederum wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fi-

Tabelle 2: Nebenwirkungen von ELOCTA in klinischen Studien¹

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Gelegentlich (PTPs) ² Sehr häufig (PUPs) ²
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Dysgeusie	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Herzerkrankungen	Bradykardie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie Hitzewallung Angiopathie ⁴	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Unterbauch	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Papulöser Ausschlag Ausschlag	Häufig (PUPs) ³ Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie Myalgie Rückenschmerzen Gelenkschwellung	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Durch Medizinprodukt bedingte Thrombose Unwohlsein Thoraxschmerzen Kältegefühl Wärmegefühl	Häufig (PUPs) ³ Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	Gelegentlich

PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten.

¹ Nebenwirkungen und Häufigkeiten beziehen sich lediglich auf das Auftreten bei PTPs, wenn nicht anders angegeben.

² Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten.

³ Nebenwirkungen und Häufigkeiten beziehen sich lediglich auf das Auftreten bei PUPs.

⁴ Prüfarztbezeichnung: *vaskuläre Schmerzen nach Injektion von ELOCTA*.

brinogen 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:C 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.

Es gilt zu beachten, dass die jährliche Blutungsrate (ABR) zwischen verschiedenen Faktorkonzentrationen und zwischen den verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

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 bei vorbehandelten Patienten (PTPs) wurden in zwei multinationalen, unverblindeten Phase-3-Zulassungsstudien, Studie I und Studie II (siehe Kinder und Jugendliche) sowie in einer Erweiterungsstudie (Studie III) mit einer Dauer von bis zu vier Jahren untersucht. Insgesamt wurden 276 PTPs über insgesamt 80.848 Expositionstage hinweg beobachtet, mit einem Medianwert von 294 (Intervall 1–735) Expositionstagen pro Patient. Zusätzlich wurde eine Phase-3-Studie (Studie IV) durchgeführt, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von ELOCTA bei zuvor unbehandelten Patienten (PUPs) untersucht wurden (siehe Kinder und Jugendliche).

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.

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 (Erweite-

rungsstudie) 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 den Studien 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.

In Studie IV wurden 103 zuvor unbehandelte männliche Patienten (PUPs) < 6 Jahren mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Patienten wurden über insgesamt 11.255 Expositionstage hinweg beobachtet, mit einem Medianwert von 100 (Intervall: 0–649) Expositionstagen pro Patient. Die meisten Patienten begannen mit einer episodenzugewandten Behandlung (n = 81) mit anschließendem Wechsel zur Prophylaxe (n = 69). 89 PUPs erhielten zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie eine Prophylaxe. Die empfohlene Anfangsdosis zur Prophylaxe betrug 25–80 I.E./kg in Intervallen von 3–5 Tagen. Bei Teilnehmern unter Prophylaxe betrug die mediane durchschnittliche Wochendosis 101,4 I.E./kg (Intervall 28,5–776,3 I.E./kg), und das mediane Dosierungsintervall betrug 3,87 Tage (Intervall 1,1–7 Tage). Der mediane jährliche Faktorverbrauch lag bei 3971,4 I.E./kg. Die mediane annualisierte Blutungsrate betrug 1,49 (Min. 0,0, Max. 18,7).

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 ähn-

lich denen, die mit dem Einstufen-Gerinnungstest ermittelt wurden.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden an 28 Patienten (≥ 15 Jahre) untersucht, die ELOCTA (rFVIII_h) 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.

Siehe Tabelle 3 und 4

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.

Siehe Tabelle 5 und 6 auf Seite 6

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

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

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.

6.2 Inkompatibilitäten

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

Nur das beigegefügte 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

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 Probenahmenplänen.

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 Probenahmenplänen.

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.

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

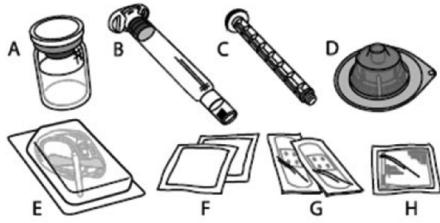
Zusätzliche Informationen zur Rekonstitution und Verabreichung:

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:

Siehe Abbildung auf Seite 7



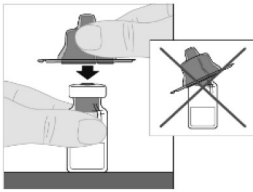


ELOCTA sollte nicht mit anderen Injektions- oder Infusionslösungen gemischt werden.

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



- 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

Zubereitung:

1. Überprüfen Sie den Namen und die Produktstärke auf 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. Berühren Sie nach dem Abwischen die Oberseite der Durchstechflasche nicht bzw. lassen Sie die Oberseite nicht mit anderen Gegenständen in Berührung kommen.
 
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. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Oberfläche. 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 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 Spritzen Spitze.
 

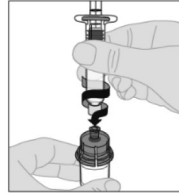
Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

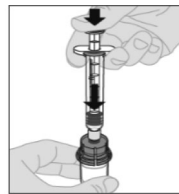
9. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Adapter und entsorgen Sie sie.



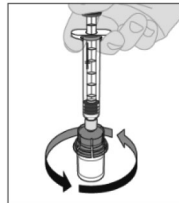
10. Verbinden Sie die Lösungsmittel-Spritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie die Spitze der Spritze in die Adapteröffnung einführen. Drücken und drehen Sie die Spritze kräftig im Uhrzeigersinn, bis sie sicher verbunden ist.



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

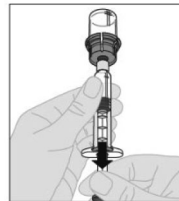


12. Lassen Sie die Spritze am Adapter und die Kolbenstange heruntergedrückt und schwenken Sie vorsichtig die Durchstechflasche, bis sich das Pulver gelöst hat. Nicht schütteln.



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 vorbereiteten Lösungen der einzelnen Durchstechflaschen kann eine einzelne große Luer-Lock-Spritze verwendet werden.

16. Entsorgen Sie die Durchstechflasche und den Adapter.

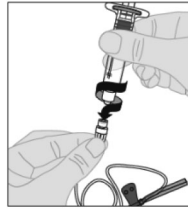
Hinweis: Wenn Sie die Lösung nicht sofort anwenden, sollte die Spritzenkappe vorsichtig wieder auf die Spritzenspitze aufgesetzt werden. Berühren Sie nicht die Spritzenspitze oder die Innenseite der Kappe.

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.

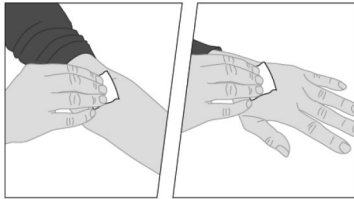
Verabreichung (intravenöse Injektion):

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.



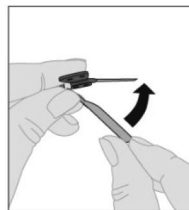
2. Verwenden Sie bei Bedarf einen Stauschlauch (Tourniquet) und bereiten Sie die Injektionsstelle vor, indem Sie die Haut gründlich mit dem anderen Alkoholtupfer aus der Packung abwischen.



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. Entfernen Sie die durchsichtige Kunststoffschutzhülle von der Nadel.

4. Führen Sie die Nadel des Infusionsbestecks gemäß den Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals 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. Ihr Arzt kann 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 entsorgt werden. Die Ausrüstung darf nicht wiederverwendet 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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. August 2020

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt