FASS

ELOCTA

Sobi

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE
(vitt till benvitt pulver eller kaka, vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska)

Hemostatika: blodkoagulationsfaktor VIII

Aktiv substans:
Efmoroktokog alfa

ATC-kod:
B02BD02

Läkemedel från Sobi omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
ELOCTA pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE, 500 IE, 750 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE och 4000 IE

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 14/01/2021.

Indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII).

ELOCTA kan användas till alla åldersgrupper.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling ska sättas in under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Övervakning av behandlingen

Under behandlingens gång rekommenderas mätning av faktor VIII -nivåer (med enstegs koagulationstest eller kromogen analys) för att anpassa dos och doseringsintervall. Enskilda patienter kan variera i svaret på faktor VIII och uppvisa olika halveringstider och utbyte. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga eller överviktiga patienter. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (av faktor VIII -aktivitet i plasma) är nödvändig, framför allt vid större kirurgiska ingrepp.

Vid användning av *in vitro* tromboplastintid (aPTT) baserad på enstegs koagulationstest för bestämning av faktor VIII-aktivitet i patienters blodprover, kan resultaten för faktor VIII-aktiviteten i plasma påverkas signifikant både av typen av aPTT-reagens och den referensstandard som används i testet. Det kan också finnas signifikanta skillnader mellan analysresultat erhållna med aPPT-baserat enstegs koagulationstest och den kromogena anlysen enligt Ph.Eur. Detta är av särskild vikt vid byte av laboratorium och/eller reagens som används i testet.

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingens längd beror på svårighetsgraden av faktor VIII-bristen, på blödningens lokalisering och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter rekombinant faktor VIII Fc som administreras anges i IU, som är relaterade till gällande WHO-standard för faktor VIII -produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma anges antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i IU (i förhållande till en internationell standard för faktor VIII i plasma).

En IU rekombinant faktor VIII Fc-aktivitet motsvarar den mängd faktor VIII som finns i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Beräkningen av lämplig dos av rekombinant faktor VIII Fc baseras på det empiriska konstaterandet att 1 IU faktor VIII per kg kroppsvikt ökar faktor VIII-aktiviteten i plasma med cirka 2 IU/dl. Lämplig dos bestäms enligt följande formel:

Enheter som krävs = kroppsvikt (kg) × önskad ökning av faktor VIII (%) (IU/dl) × 0,5 (IU/kg per IU/dl)

Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Vid följande blödningar och ingrepp bör faktor VIII-aktiviteten inte sjunka under den angivna aktivitetsnivån i plasma (i % av den

normala eller IU/dl) inom tidsperioden ifråga. Tabell 1 kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

Tabell 1: Vägledning för dosering av ELOCTA vid behandling av blödningsepisoder och kirurgi

Blödningens svårighetsgrad/typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IU/dl)	Doseringsintervall (timmar)/behandlingsperiodens längd (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20-40	Upprepa injektionen var 12:e till var 24:e timme i minst 1 dag tills blödningsepisoden, indikerad genom smärta, har upphört eller läkning har uppnåtts.[1]
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30-60	Upprepa injektionen var 12:e till var 24:e timme i 3-4 dagar eller mer tills smärta och akut funktionsins kränkning har upphört.[1]
Livshotande blödningar	60-100	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme tills det kritiska

		tillståndet har upphört.
Kirurgiska ingrepp		
Mindre inklusive utdragning av tänder	30-60	Upprepa injektionen var 24:e timme, i minst 1 dag tills läkning har uppnåtts.
Större kirurgiska ingrepp	80-100 (pre- och postoperativt)	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme efter behov tills adekvat sårläkning har uppnåtts, fortsätt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII-aktiviteten mellan 30 % och 60 % (IU/dl).

[1] Hos vissa patienter och under vissa omständigheter kan doseringsintervallet förlängas upp till 36 timmar. Se avsnitt Farmakokinetik för farmakokinetiska data.

Profylax

För långtidsprofylax är den rekommenderade dosen 50 IU faktor VIII per kg kroppsvikt med 3 till 5 dagars mellanrum. Dosen kan justeras i intervallet 25-65 IU/kg baserat på patientens svar (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).
I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

Äldre
Erfarenheten av patienter ≥65 år är begränsad.

Pediatrisk population
För barn under 12 års ålder kan kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga (se avsnitt Farmakodynamik). För ungdomar från 12 års ålder är doseringsrekommendationerna desamma som för vuxna.

Administreringssätt
ELOCTA är avsett för intravenös användning.

ELOCTA ska injiceras intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten ska bestämmas på basis av patientens välmående och ska inte överstiga 10 ml/min.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Överkänslighet
Allergiska överkänslighetsreaktioner kan förekomma med ELOCTA. Patienterna ska rådas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta läkare vid symtom på överkänslighetsreaktioner.
Patienterna ska informeras om tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner, t.ex. nässelfeber, generaliserad urtikaria , tryckkänsla över bröstet, pipande andning, hypotoni och anafylaxi .

I händelse av chock ska medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av individer med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunglobuliner riktade mot prokoagulationsaktiviteten hos faktor VIII, som mäts i Bethesda-enheter (BU) per ml plasma vid användning av den nijmegenmodifierade bethesdametoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna men kvarstår under hela livet även om risken är mindre vanlig.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

Generellt ska alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter övervakas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laboratorietester. Om den förväntade faktor VIII-aktiviteten i plasma inte uppnås, eller om blödning inte kontrolleras med lämplig dos, ska test för förekomst av faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga inhibitornivåer är behandlingen med faktor VIII eventuellt inte effektiv, och andra behandlingsalternativ bör övervägas. Behandling av sådana patienter bör ledas av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och faktor VIII -inhibitorer.

Kardiovaskulära händelser
Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med FVIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer
Om en anordning för central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på stället för katetern beaktas.

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Pediatrisk population
De varningar och försiktighetståtgärder som anges gäller både vuxna, barn och ungdomar.

Beaktanden relaterade till hjälpämnet
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.
Beroende på kroppsvikt och dosering kan emellertid patienten få mer än en injektionsflaska (se avsnitt 2 för information om innehåll per injektionsflaska). Detta ska beaktas av patienter som har ordinerats natriumfattig kost.

Interaktioner

Inga interaktioner mellan human koagulationsfaktor VIII (rDNA) och andra läkemedel har rapporterats. Inga interaktionsstudier har utförts.

Graviditet

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med faktor VIII. En studie av placentapassage på mus har utförts med ELOCTA (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Då förekomsten av hemofili A är sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet från användning av faktor VIII under graviditet. Faktor VIII bör administreras till gravida endast om det är klart indicerat.

Amning

Då förekomsten av hemofili A är sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet från användning av faktor VIII under amning. Faktor VIII bör administreras till ammande kvinnor endast om det är klart indicerat.

Trafik

ELOCTA har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och stickningar vid infusionsstället, frossa, värmevallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla över bröstet, pirrningar, kräkningar och väsande andning) har i sällsynta fall observerats och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive ELOCTA. Vid utveckling av sådana inhibitorer manifesteras tillståndet som otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall bör en mottagning specialiserad på hemofili kontaktas.

Biverkningar i tabellform

Tabell 2 nedan redovisas i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC och föredragen term). Biverkningsfrekvenser är baserade på kliniska studier med totalt 379 patienter med svår hemofili A, varav 276 var patienter som hade behandlats tidigare (*previously treated patients,* PTP*)* och 103 var patienter som inte tidigare behandlats (*previously untreated patients,* PUP). Se avsnitt Farmakodynamik för mer information om de kliniska studierna.

Frekvenserna har utvärderats enligt följande kriterier: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvens efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade för ELOCTA i kliniska studier[1]

MedDRA:s klassificering av organsystem	**Biverkning**	**Frekvenskategori[1]**
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTP)[2] Mycket vanliga (PUP)[2]
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mindre vanliga
	Yrsel	Mindre vanliga
	Dysgeusi	Mindre vanliga
Hjärtat	Bradykardi	Mindre vanliga

Blodkärl	Hypertoni	Mindre vanliga
	Värmevallning	Mindre vanliga
	Angiopati[4]	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Hosta	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Smärta i nedre delen av buken	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Papulöst utslag	Vanliga (PUP)[3]
	Hudutslag	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga
	Myalgi	Mindre vanliga
	Ryggvärk	Mindre vanliga
	Ledsvullnad	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Kateterrelaterad trombos	Vanliga (PUP)[3]
	Allmän sjukdomskänsla	Mindre vanliga
	Bröstsmärta	Mindre vanliga
	Köldkänsla	Mindre vanliga
	Värmekänsla	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Behandlingsrelaterad hypotoni	Mindre vanliga

PTP = *previously treated patients* = patienter som har behandlats tidigare, PUP = *previously untreated patients* = patienter som inte har behandlats tidigare.

[1] Biverkningar och frekvens baseras endast på förekomst hos PTP, om inte annat anges.

[2] Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A.

[3] Biverkningar och frekvens baseras endast på förekomst hos PUP.

[4] Prövarens term*: kärlsmärta efter injektion av ELOCTA*.

Pediatrisk population

Inga åldersspecifika skillnader i biverkningar observerades mellan pediatriska och vuxna försökspersoner.
Frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Inga symtom på överdosering har rapporterats.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Komplexet faktor VIII/von Willebrands faktor består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrands faktor) med olika fysiologiska funktioner. Vid infusion hos en patient med hemofili binder faktor VIII till von Willebrands faktor i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som cofaktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas.

Hemofili A är en X-bunden ärftlig störning av blodkoagulationen till följd av minskade nivåer av funktionell faktor VIII C och leder till blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller som en följd av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en temporär korrigering av faktorbristen och korrigering av blödningstendenserna.

Det är värt att notera att annualiserad blödningsfrekvens (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

ELOCTA (efmoroctocog alfa) är ett helt rekombinant fusionsprotein med förlängd halveringstid. ELOCTA består av rekombinant B-domän deleterad human koagulationsfaktor VIII kovalent bunden till Fc-domänen i humant immunoglobulin G1. Fc-regionen i humant immunoglobulin G1 binder till den neonatala Fc-receptorn. Denna receptor uttrycks under hela livet och ingår i en naturlig transportväg som skyddar immunoglobuliner från lysosomal nedbrytning genom att återföra dessa proteiner till cirkulationen, vilket leder till deras långa halveringstid i plasma. Efmoroctocog alfa binder till neonatal Fc-receptor och utnyttjar därmed denna

naturliga transportväg för att fördröja lysosomal nedbrytning och ge längre halveringstid i plasma än endogen faktor VIII.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för ELOCTA hos patienter som behandlats tidigare (PTP) utvärderades i 2 multinationella, öppna, pivotala fas 3-studier, studie I och studie II (se Pediatrisk population) samt en förlängningsstudie (studie III) med en varaktighet på upp till fyra år. Totalt 276 PTP följdes i totalt 80 848 exponeringsdagar med i median 294 (intervall 1-735) exponeringsdagar per patient. Dessutom utfördes en fas 3-studie (studie IV) för att utvärdera säkerhet och effekt för ELOCTA hos patienter som inte tidigare behandlats (PUP) (se Pediatrisk population).

Studie I rekryterade 165 tidigare behandlade manliga patienter (12-65 år) med svår hemofili A. De försökspersoner som stod på profylaxbehandling före inskrivning i studien placerades i gruppen som fick individanpassad profylax. Försökspersoner som stod på behandling vid behov före inskrivning i studien placerades antingen i gruppen som fick individanpassad profylax eller randomiserades till gruppen som fick veckovis profylax eller gruppen som fick behandling vid behov.

Profylaxbehandlingar:
Individanpassad profylax: 25 till 65 IU/kg var 3:e till var 5:e dag.
Veckovis profylax: 65 IU/kg.

Av 153 försökspersoner som avslutade studie I rekryterades 150 till studie III (förlängningsstudie). Median totaltid i studie I + III var 4,2 år och median antal exponeringsdagar var 309.

Individanpassad profylax: Median årlig faktorkonsumtion var 4 212 IU/kg (min. 2 877, max. 7 943) i studie I och 4 223 IU/kg (min. 2 668, max. 8 317) i studie III. Median årlig blödningsfrekvens (ABR) var 1,60 (min. 0, max. 18,2) respektive 0,74 (min. 0, max. 15,6).

Veckovis profylax: Median årlig faktorkonsumtion var 3 805 IU/kg (min. 3 353, max. 6 196) i studie I och 3 510 IU/kg (min. 2 758, max. 3 984) i studie III. Median ABR var 3,59 (min. 0, max. 58,0) respektive 2,24 (min 0, max. 17,2).

Behandling vid behov: Median årlig faktorkonsumtion var 1 039 IU/kg (min. 280, max. 3 571) för 23 patienter randomiserade till behandling vid behov i studie I och 671 IU/kg (min. 286, max. 913) för 6 patienter som kvarstod på behandling vid behov under minst ett år i studie III.

Försökspersoner som bytte från behandling vid behov till veckovis profylax under studie III hade en median ABR på 1,67.

Behandling av blödning: 2 490 blödningshändelser behandlades under studie I och III med en mediandos på 43,8 IU/kg (min.13,0, max. 172,8) för att kontrollera varje blödning. Av de första injektion erna bedömdes 79,2 % som utmärkta eller bra av patienterna.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylax): Sammanlagt utfördes och bedömdes 48 större kirurgiska ingrepp hos 34 försökspersoner i studie I och studie III. Det hemostatiska svaret bedömdes av läkare som utmärkt vid 41 och bra vid 3 av 44 större operationer. Mediandosen för att upprätthålla hemostas under operation var 60,6 IU/kg (min. 38, max. 158).

Pediatrisk population

Studie II rekryterade totalt 71 tidigare behandlade manliga pediatriska patienter <12 års ålder med svår hemofili A. Av de 71 rekryterade försökspersonerna fick 69 minst 1 dos ELOCTA och kunde utvärderas för effekt (35 var <6 år och 34 var 6 till <12 år). Den profylaktiska startregimen bestod av 25 IU/kg den första dagen följt av 50 IU/kg den fjärde dagen. Dosering av upp till 80 IU/kg och ett så kort doseringsintervall som 2 dagar tilläts och användes till ett begränsat antal patienter. Av 67 försökspersoner som avslutade studie II rekryterades 61 till studie III (förlängningsstudie). Median totaltid i studie II + III var 3,4 år och median antal exponeringsdagar var 332.

Profylax, <6 års ålder: Mediandoseringsintervallet var 3,50 dagar i studie II och studie III. Median årlig faktorkonsumtion var 5 146 IU/kg (min. 3 695, max. 8 474) i studie II och 5 418 IU/kg (min. 3 435, max. 9 564) i studie III. Median årlig blödningsfrekvens (ABR) var 0,00 (min. 0, max. 10,5) respektive 1,18 (min. 0, max. 9,2).

Profylax, 6 upp till 12 år: Mediandoseringsintervallet var 3,49 dagar i studie II och 3,50 dagar i studie III. Median årlig faktorkonsumtion var 4 700 IU/kg (min. 3 819, max. 8 230 IU/kg) i studie II och 4 990 IU/kg (min. 3 856, max. 9 527) i studie III. Median ABR var 2,01 (min. 0, max. 27,2) respektive 1,59 (min. 0, max. 8,0).

12 försökspersoner i åldern 12 upp till 18 år inkluderades i den vuxna studiepopulationen för profylaxbehandling. Median årlig faktorkonsumtion var 5 572 IU/kg (min. 3 849, max. 7 035) i studie I och 4 456 IU/kg (min. 3 563, max. 8 011) i studie III. Median ABR var 1,92 (min. 0, max. 7,1) respektive 1,25 (min. 0, max. 9,5).

Behandling av blödning: Under studierna II och III behandlades 447 blödningshändelser med en mediandos på 63 IU/kg (min. 28, max. 186) för att kontrollera varje blödning. Av de första injektionerna bedömdes 90,2 % som utmärkta eller bra av patienterna och deras vårdgivare.

I studie IV utvärderades 103 pojkar som inte hade behandlats tidigare (PUP) < 6 år med svår hemofili A. Patienterna följdes under totalt 11 255 exponeringsdagar med en median på 100 (intervall 0-649) exponeringsdagar per patient. De flesta försökspersoner startade med episodisk behandling (N=81) med efterföljande övergång till profylaxbehandling (N=69). När som helst under studien fick 89 PUP profylaxbehandling. Den rekommenderade inledningsdosen på profylaxregimen var 25-80 IU/kg med 3-5 dagars mellanrum. För försökspersoner på profylaxbehandling var medianvärdet för genomsnittlig veckodos 101,4 IU/kg (intervall: 28,5-776,3 IU/kg) och mediandoseringsintervallet var 3,87 dagar (intervall 1,1 till 7 dagar). Median årlig faktorkonsumtion var 3 971,4 IU/kg. Årlig blödningsfrekvens var 1,49 (min. 0,0, max. 18.7).

Farmakokinetik

Alla farmakokinetiska studier med ELOCTA utfördes på tidigare behandlade patienter med svår hemofili A. Data presenterade i detta avsnitt erhölls med kromogen analys och enstegs koagulationstest. De farmakokinetiska parametrarna från den kromogena analysen var likartade dem som erhölls i enstegstestet.

Farmakokinetiska egenskaper utvärderades hos 28 försökspersoner (≥15 år) som fick ELOCTA (rFVIIIFc). Efter en washout-period på minst 96 timmar (4 dagar) fick försökspersonerna en engångsdos

på 50 IU/kg ELOCTA. Farmakokinetiska prover togs före dosering och därefter vid 7 tidpunkter upp till 120 timmar (5 dagar) efter dosering. Farmakokinetiska parametrar efter en dos på 50 IU/kg ELOCTA visas i tabell 3 och 4.

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar för ELOCTA med enstegs koagulationstest

Farmakokinetiska parametrar[1]	**ELOCTA (95 % KI)**
	N=28
Inkrementellt utbyte (IU/dl per IU/kg)	2,24 (2,11-2,38)
AUC/dos (IU*tim/dl per IU/kg)	51,2 (45,0-58,4)
C_{max} (IU/dl)	108 (101-115)
CL (ml/tim/kg)	1,95 (1,71-2,22)
$t_{½}$ (tim)	19,0 (17,0-21,1)
MRT (tim)	25,2 (22,7-27,9)
V_{ss} (ml/kg)	49,1 (46,6-51,7)

[1] Farmakokinetiska parametrar visas som geometriska medelvärden (95 % KI)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; C_{max}= maximal aktivitet; AUC = ytan under kurvan för FVIII-aktivitet över tid; $t_{½}$= terminal

halveringstid; CL = clearance; V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state; MRT = mean residence time.

Tabell 4: Farmakokinetiska parametrar för ELOCTA med kromogen analys

Farmakokinetiska parametrar[1]	ELOCTA (95 % KI)
	N=27
Inkrementellt utbyte (IU/dl per IU/kg)	2,49 (2,28-2,73)
AUC/dos (IE*tim/dl per IU/kg)	47,5 (41,6-54,2)
C_{max} (IU/dl)	131 (104-165)
CL (ml/tim/kg)	2,11 (1,85-2,41)
$t_{½}$ (tim)	20,9 (18,2-23,9)
MRT (tim)	25,0 (22,4-27,8)
V_{ss} (ml/kg)	52,6 (47,4-58,3)

[1] Farmakokinetiska parametrar visas som geometriska medelvärden (95 % KI)
Förkortningar: KI = konfidensintervall; C_{max}= maximal aktivitet; AUC = ytan under kurvan för FVIII-aktivitet över tiden; $t_{½}$= terminal halveringstid; CL = clearance; V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state; MRT = mean residence time.

Farmakokinetiska data visar att ELOCTA har förlängd halveringstid i cirkulationen.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska parametrar för ELOCTA fastställdes för ungdomar i studie I (farmakokinetisk provtagning utfördes före dosering följt av bedömning vid flera tidpunkter upp till 120 timmar [5 dagar] efter dosering) och för barn i studie II (farmakokinetisk provtagning utfördes före dosering följt av bedömning vid flera tidpunkter upp till 72 timmar [3 dagar] efter dosering). I tabell 5 och 6 visas farmakokinetiska parametrar beräknade från pediatriska data för försökspersoner under 18 års ålder.

Tabell 5: Farmakokinetiska parametrar för ELOCTA för barn med enstegs koagulationstest

Farmakokinetiska parametrar[1]	**Studie II**			**Studie I***
	<6 år	**6 till <12 år**		**12 till <18 år**
	N = 23	N = 31		N = 11
Inkrementellt utbyte (IU/dl per IU/kg)	1,90 (1,79-2,02)	2,30 (2,04-2,59)		1,81 (1,56-2,09)
AUC/dos (IU*tim/dl per IU/kg)	28.9 (25,6-32,7)	38,4 (33,2-44,4)		38,2 (34,0-42,9)
$t_{½}$ (tim)	12,3 (11,0-13,7)	13,5 (11,4-15,8)		16,0 (13,9-18,5)
MRT (tim)	16,8 (15,1-18,6)	19,0 (16,2-22,3)		22,7 (19,7-26,1)

CL (ml/tim/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] Farmakokinetiska parametrar visas som geometriska medelvärden (95 % KI)
Förkortningar: KI = konfidensintervall; AUC = ytan under kurvan för FVIII-aktivitet över tiden; $t_{½}$ = terminal halveringstid;
CL = clearance; MRT = mean residence time; V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state
*Farmakokinetiska parametrar för 12 till <18 år inkluderade försökspersoner från alla behandlingsgrupper i studie I med olika provtagningsscheman

Tabell 6: Farmakokinetiska parametrar för ELOCTA för barn med kromogen analys

Farmakokinetiska parametrar[1]	**Studie II**			**Studie I***
	<6 år	**6 till <12 år**		**12 till <18 år**
	N = 24	N = 27		N = 11
Inkrementellt utbyte (IU/dl per IU/kg)	1,88 (1,73-2,05)	2,08 (1,91-2,25)		1,91 (1,61-2,27)
AUC/Dos (IU*tim/dl per IU/kg)	25,9 (23,4-28,7)	32,8 (28,2-38,2)		40,8 (29,3-56,7)

$t_{½}$ (tim)	14,3 (12,6-16,2)	15,9 (13,8-18,2)		17,5 (12,7-24,0)
MRT (tim)	17,2 (15,4-19,3)	20,7 (18,0-23,8)		23,5 (17,0-32,4)
CL (ml/tim/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] Farmakokinetiska parametrar visas som geometriska medelvärden (95 % KI)
Förkortningar: KI = konfidensintervall; AUC = ytan under kurvan för FVIII-aktivitet över tiden; $t_{½}$ = terminal halveringstid;

CL = clearance; MRT = mean residence time; V_{ss} =

distributionsvolym vid steady-state
*Farmakokinetiska parametrar för 12 till <18 år inkluderade försökspersoner från alla behandlingsgrupper i studie I med olika provtagningsscheman

Jämfört med ungdomar och vuxna kan barn under 12 års ålder ha högre clearance och kortare halveringstid, vilket överensstämmer med observationerna för andra koagulationsfaktorer. Dessa skillnader ska beaktas vid dosering.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende akut toxicitet och allmäntoxicitet (vilka inkluderade bedömning av lokal toxicitet och säkerhetsfarmakologi) visade inte några särskilda risker för människa. Studier för att undersöka genotoxicitet, karcinogenicitet,

reproduktionseffekter eller effekter på embryofetal utveckling har inte utförts. En studie av placentapassage visade att ELOCTA passerar placenta i små mängder hos mus.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

ELOCTA 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller nominellt 250 IU efmoroctocog alfa. Efter beredning innehåller ELOCTA cirka 83 IU/ml rekombinant human koagulationsfaktor VIII, efmoroctogog alfa.

ELOCTA 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller nominellt 500 IU efmoroctocog alfa. Efter beredning innehåller ELOCTA cirka 167 IU/ml rekombinant efmoroctogog alfa.

ELOCTA 750 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller nominellt 750 IU efmoroctocog alfa. Efter beredning innehåller ELOCTA cirka 250 IU/ml rekombinant efmoroctogog alfa.

ELOCTA 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller nominellt 1 000 IU efmoroctocog alfa. Efter beredning innehåller ELOCTA cirka 333 IU/ml rekombinant efmoroctogog alfa.

ELOCTA 1500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller nominellt 1 500 IU efmoroctocog alfa. Efter beredning innehåller ELOCTA cirka 500 IU/ml rekombinant efmoroctogog alfa.

ELOCTA 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller nominellt 2 000 IU efmoroctocog alfa. Efter beredning innehåller ELOCTA cirka 667 IU/ml rekombinant efmoroctogog alfa.

ELOCTA 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller nominellt 3 000 IU efmoroctocog alfa. Efter beredning innehåller ELOCTA cirka 1 000 IU/ml rekombinant efmoroctogog alfa.

ELOCTA 4000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller nominellt 4 000 IU efmoroctocog alfa. Efter beredning innehåller ELOCTA cirka 1 333 IU/ml rekombinant efmoroctogog alfa.

Styrkan (internationella enheter, IU) fastställs med användning av den europeiska farmakopéns kromogena analys. Den specifika aktiviteten för ELOCTA är 4 000-10 200 IU/mg protein.

Efmoroctocog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor VIII Fc-fusionsprotein [rFVIIIFc]) har 1 890 aminosyror. Det framställs med rekombinant DNA-teknik i en human embryonal njurcellslinje (HEK) utan tillsats av något exogent protein från människa eller djur i cellodlingsprocessen, reningen eller den slutliga formuleringen.

Hjälpämne med känd effekt
0,6 mmol (eller 14 mg) natrium per injektionsflaska.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros
Natriumklorid
Histidin
Kalciumkloriddihydrat
Polysorbat 20
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Endast medföljande infusionsset ska användas eftersom behandlingssvikt kan uppstå som en följd av adsorption av koagulationsfaktor VIII till ytorna på insidan av viss injektionsutrustning.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år

Under hållbarhetstiden kan produkten förvaras vid rumstemperatur (högst 30 °C) under en sammanhängande period på högst 6 månader. Det datum då produkten tas ut ur kylskåp ska antecknas på kartongen. Efter förvaring i rumstemperatur får produkten inte

sättas in i kylskåp på nytt.Använd inte efter det utgångsdatum som är tryckt på injektionsflaskan eller 6 månader efter att kartongen tagits ut ur kylskåp, beroende på vad som inträffar först.

Efter beredning

Efter beredning har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats i 6 timmar vid förvaring i rumstemperatur (högst 30 °C). Skyddas mot direkt solljus. Om den färdigberedda produkten inte används inom 6 timmar måste den kasseras. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

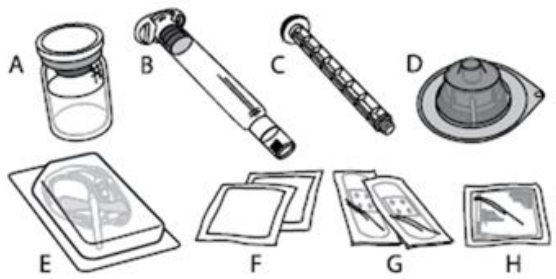
Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Det frystorkade pulvret till injektionsvätska i injektionsflaskan måste beredas med den medföljande vätskan (vatten för injektionsvätskor) från den förfyllda sprutan via den sterila adaptern för injektionsflaskor för beredning.
Injektionsflaskan ska snurras varsamt tills allt pulver har lösts upp.

Färdigberett läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller fällningar.

Ytterligare information om beredning och administrering

ELOCTA administreras som en intravenös (i.v.) injektion efter att pulvret till injektionsvätska har lösts upp i den vätska som medföljer i den förfyllda sprutan. Förpackningen med ELOCTA innehåller:



A) 1 injektionsflaska med pulver
B) 3 ml vätska i förfylld spruta
C) 1 kolvstång
D) 1 adapter för injektionsflaskor
E) 1 infusionsset
F) 2 spritkompresser
G) 2 plåster
H) 1 gasvävskompress

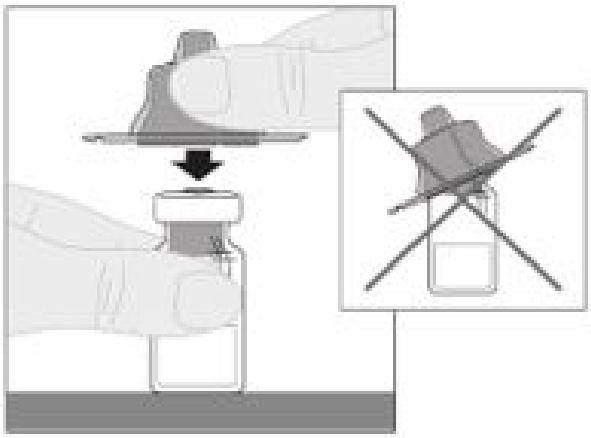
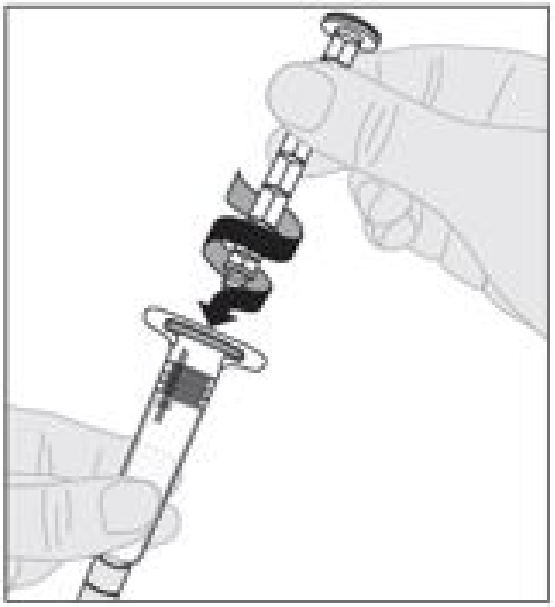
ELOCTA ska inte blandas med andra injektions- eller infusionsvätskor.

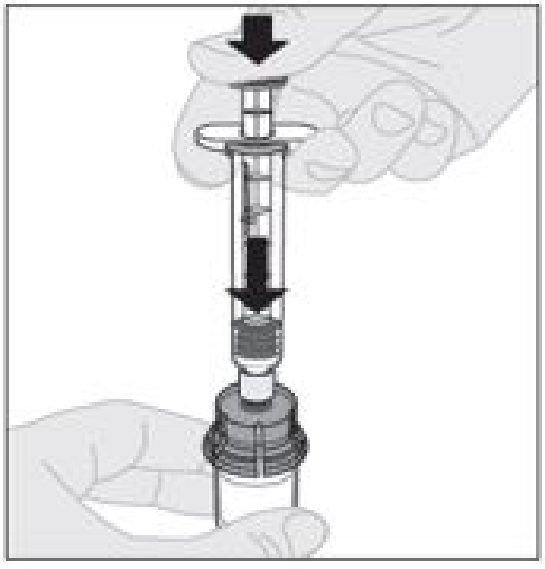
Tvätta händerna innan du öppnar förpackningen.

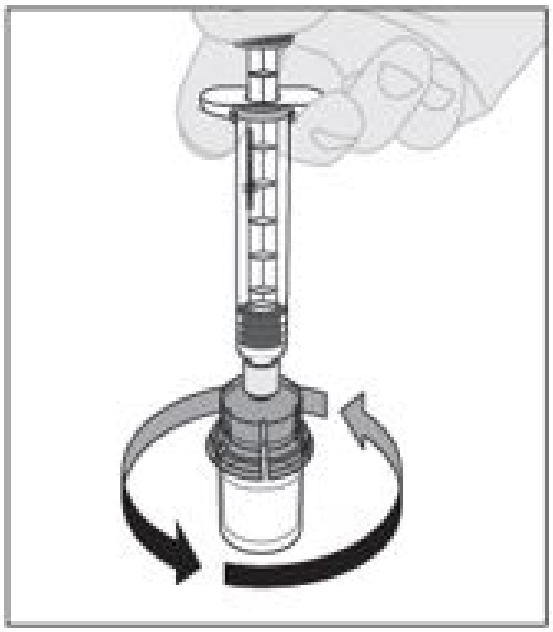
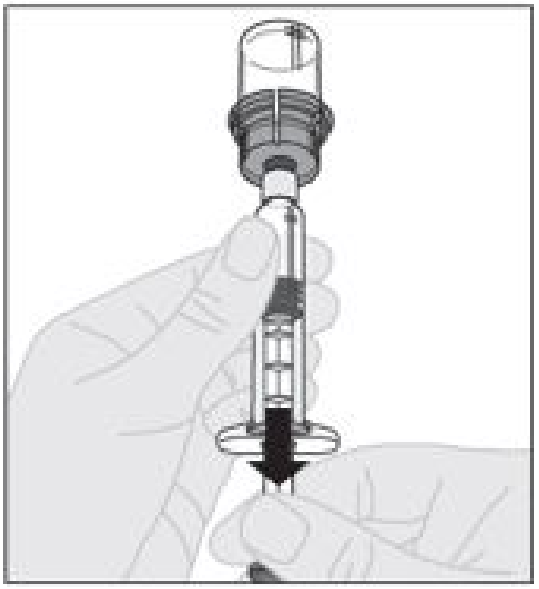
Beredning:

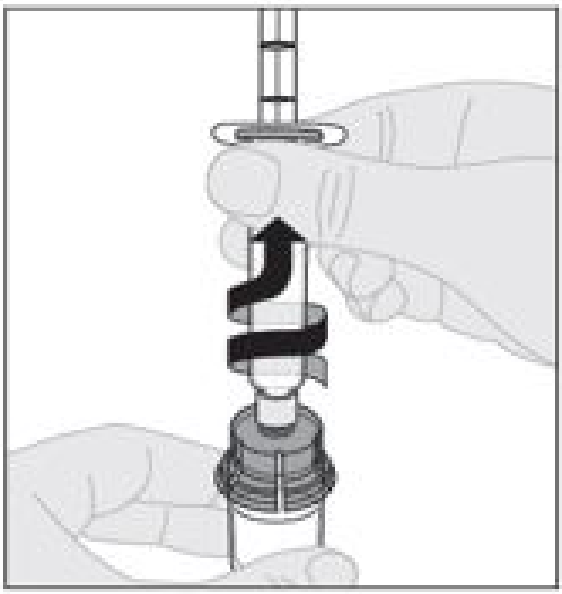
1. Kontrollera namnet och styrkan på förpackningen för att försäkra dig om att den innehåller rätt läkemedel. Kontrollera utgångsdatumet på kartongen med ELOCTA. Använd inte om utgångsdatumet har passerats.	
2. Om ELOCTA har förvarats i kylskåp, låt injektionsflaskan med ELOCTA (A) och sprutan med vätska (B) uppnå rumstemperatur före användning. Tillför inte extern värme.	
3. Ställ injektionsflaskan på en ren, plan yta. Ta av snäpplocket av plast från injektionsflaskan med ELOCTA.	

	
4. Torka av injektionsflaskans ovandel med en av spritkompresserna (F) som ingår i förpackningen och låt lufttorka. Vidrör inte injektionsflaskans ovandel och låt ingenting annat nudda den efter att den har torkats av.	
5. Riv av skyddspappret från den genomskinliga plastadaptern för injektionsflaskor (D). Ta inte ut adaptern från skyddslocket. Vidrör inte insidan av förpackningen med adaptern för injektionsflaskor.	
6. Ställ injektionsflaskan på en plan yta. Håll adaptern för injektionsflaskor i skyddslocket och placera den rakt över injektionsflaskans ovandel. Tryck ned adaptern med en bestämd	

rörelse tills den snäpper fast på injektionsflaskans ovandel så att adapterns spets penetrerar injektionsflaskans propp.	
7. Sätt fast kolvstången (C) på sprutan med vätska genom att föra in kolvstångens spets i öppningen på sprutkolven. Vrid kolvstången medurs med en bestämd rörelse tills den sitter stadigt i sprutkolven.	
8. Bryt av det vita, manipulationssäkra plastlocket från sprutan med vätska genom att böja vid perforeringslocket tills det bryts av. Lägg locket åt sidan med ovansidan nedåt på en plan yta. Vidrör inte insidan av locket eller sprutspetsen.	

9. Lyft bort skyddslocket från adaptern och kasta det.	
10. Anslut sprutan med vätska till adaptern för injektionsflaskor genom att föra in sprutans spets i öppningen på adaptern. Skjut in och vrid sprutan medurs med en bestämd rörelse tills den sitter stadigt.	
11. Tryck långsamt in kolvstången så att all vätska injiceras i injektionsflaskan med ELOCTA.	

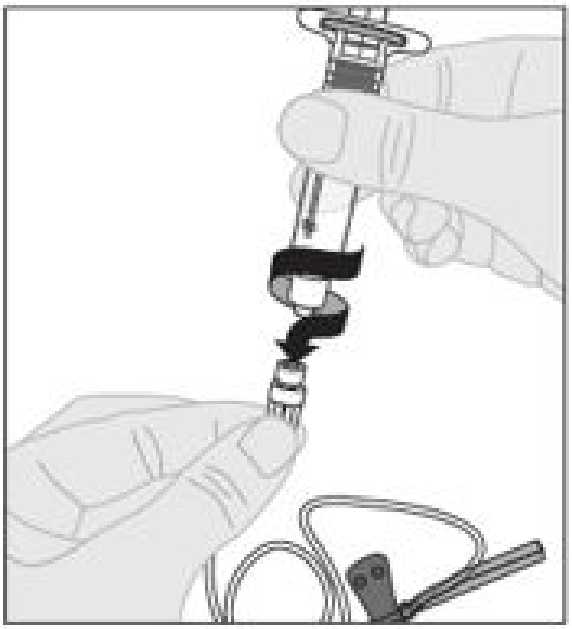
12. Låt sprutan sitta kvar i adaptern med kolvstången intryckt och snurra injektionsflaskan varsamt tills pulvret har lösts upp. Skaka inte.	
13. Den färdiga lösningen måste inspekteras visuellt före administrering. Lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Använd inte lösningen om den är grumlig eller innehåller synliga partiklar.	
14. Kontrollera att sprutkolven fortfarande är helt intryckt och vänd injektionsflaskan upp och ned. Dra långsamt ut kolvstången för att dra ut all lösning genom adaptern för injektionsflaskor in i sprutan.	
15. Lossa sprutan från adaptern för injektionsflaskor genom att varsamt dra och vrida injektionsflaskan moturs.	

	
Obs! Om du använder mer än en injektionsflaska med ELOCTA per injektion ska varje injektionsflaska beredas separat enligt föregående anvisningar (steg 1 till 13) och sprutan med vätska tas bort medan adaptern för injektionsflaskor lämnas kvar på plats. En enda stor luerlock-spruta kan användas till att dra upp det beredda innehållet i de enskilda injektionsflaskorna.	
16. Kasta injektionsflaskan och adaptern. Obs! Om lösningen inte ska användas omedelbart, ska sprutlocket varsamt sättas tillbaka på sprutspetsen. Vidrör inte sprutspetsen eller lockets insida. Efter beredning kan ELOCTA förvaras i rumstemperatur i upp till 6 timmar före administrering. Efter denna tid ska färdigberedd ELOCTA kasseras. Skydda mot direkt solljus.	

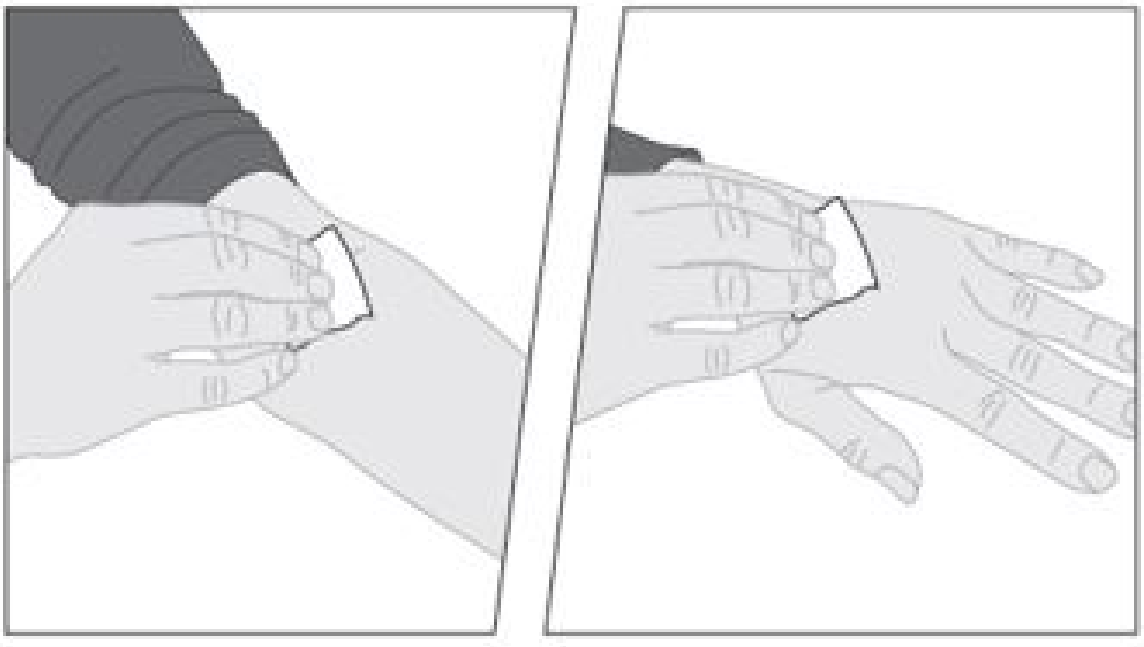
Administrering (intravenös injektion)

ELOCTA ska administreras med infusionssetet (E) som ingår i förpackningen.

1. Öppna förpackningen med infusionssetet och ta av locket i änden av slangen. Anslut sprutan med färdigberedd ELOCTA-lösning till änden på infusionssetets slang genom att vrida medurs.



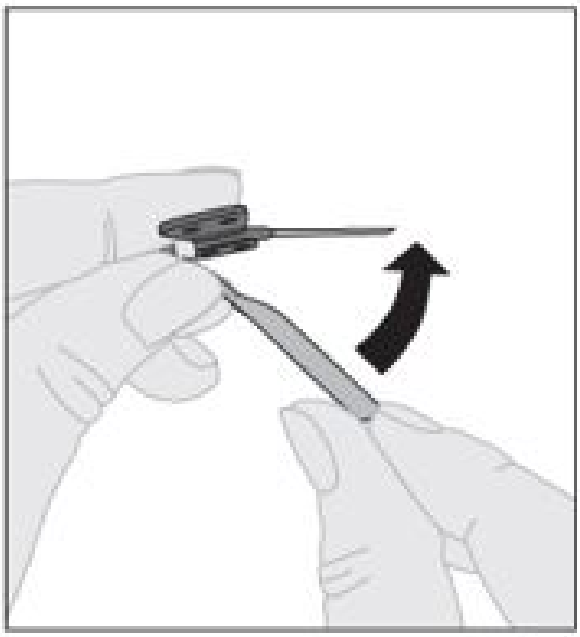
2. Sätt vid behov på en stasslang och förbered injektionsstället genom att tvätta huden noga med den andra spritkompressen som ingår i förpackningen.



3. Avlägsna eventuell luft i infusionssetets slang genom att långsamt trycka in kolvstången tills vätskan har nått infusionssetets nål. Tryck inte ut lösningen genom nålen. Ta av det genomskinliga skyddslocket av plast från nålen.

4. Stick in infusionssetets nål i en ven enligt läkarens eller sjuksköterskans anvisningar och ta bort stasslangen. Om du vill kan du använda ett av plåstren (G) som ingår i förpackningen för att fästa nålens plastvingar vid injektionsstället. Det färdigberedda läkemedlet ska injiceras intravenöst under flera minuter. Läkaren kan ändra den rekommenderade injektionshastigheten för att den ska bli behagligare för dig.

5. När injektionen är avslutad och nålen dragits ut ska du fälla nålskyddet över nålen och snäppa fast det.



6. Kasta den använda nålen, eventuell överbliven lösning, sprutan och den tomma injektionsflaskan i en lämplig behållare för medicinskt avfall eftersom dessa föremål kan skada andra om de inte kastas på rätt sätt. Återanvänd inte någon utrustning.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE vitt till benvitt pulver eller kaka, vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska

250 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 1624:19, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE vitt till benvitt pulver eller kaka, vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska.
500 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 3200:13, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 750 IE vitt till benvitt pulver eller kaka, vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska
750 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 4776:06, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE vitt till benvitt pulver eller kaka, vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska.
1000 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 6352:-, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1500 IE vitt till benvitt pulver eller kaka, vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska.
1500 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 9503:88, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE vitt till benvitt pulver eller kaka, vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska.
2000 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 12655:75, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 3000 IE vitt till benvitt pulver eller kaka., vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska.
3000 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 18959:50, F, Övriga

förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 4000 IE vitt till benvitt pulver eller kaka, vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska.

4000 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 25263:25, F, Övriga

förskrivare: tandläkare