

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

ELOCTA 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ELOCTA 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ELOCTA 750 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ELOCTA 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ELOCTA 1500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ELOCTA 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ELOCTA 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ELOCTA 4000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ELOCTA 5000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ELOCTA 6000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ELOCTA 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller nominellt 250 IU efmoctocog alfa (efmoctocogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 83 IU efmoctocog alfa.

ELOCTA 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 500 IU efmoroctocog alfa (efmoroctocogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 167 IU efmoroctocog alfa.

ELOCTA 750 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 750 IU efmoroctocog alfa (efmoroctocogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 250 IU efmoroctocog alfa.

ELOCTA 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 1 000 IU efmoroctocog alfa (efmoroctocogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 333 IU efmoroctocog alfa.

ELOCTA 1500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 1 500 IU efmoroctocog alfa (efmoroctocogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 500 IU efmoroctocog alfa.

ELOCTA 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 2 000 IU efmoroctocog alfa (efmoroctocogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 667 IU efmoroctocog alfa.

ELOCTA 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 3 000 IU efmoroctocog alfa (efmoroctocogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 1 000 IU efmoroctocog alfa.

ELOCTA 4000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 4 000 IU efmorococog alfa (efmorococogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 1 333 IU efmorococog alfa.

ELOCTA 5000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 5 000 IU efmorococog alfa (efmorococogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 1 667 IU efmorococog alfa.

ELOCTA 6000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 6 000 IU efmorococog alfa (efmorococogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 2 000 IU efmorococog alfa.

Styrkan (internationella enheter) fastställs genom att jämföra den europeiska farmakopéns kromogena analys med en intern standard som är kopplad till WHO-standarderna för faktor VIII. Den specifika aktiviteten för ELOCTA är 4 000-10 200 IU/mg protein.

Efmorococog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor VIII Fc-fusionsprotein [rFVIII_{FC}]) 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.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka.

Vätska: vatten för injektionsvätskor, en klar, färglös vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

ELOCTA kan användas till alla åldersgrupper.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingsens 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 internationella enheter (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 internationella enheter (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 internationell enhet (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) x önskad ökning av faktor VIII (%) (IU/dl) x 0,5 (IU/kg per IU/dl)

Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall (se avsnitt 5.2). Tiden till maximal aktivitet förväntas inte vara fördröjd.

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)
<i>Blödning</i>	20-40	

Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning		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 funktionsinskränkning har upphört. ¹
Livshotande blödningar	60-100	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
<i>Kirurgiska ingrepp</i>		
Mindre inklusive utdragning av tänder	30-60	Upprepa injektionen var 24:e timme, i minst 1 dag tills läkning har uppnåtts.
<i>Större kirurgiska ingrepp</i>	80-100 (pre- och postoperativt)	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme efter behov tills adekvat

sårläkning har uppnåtts, fortsatt 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 5.2 för farmakokinetiska data.

Profylax

För långtidsprofylax är den rekommenderade dosen 50 IU/kg var 3:e till var 5:e dag. Dosen kan justeras i intervallet 25-65 IU/kg baserat på patientens svar (se avsnitt 5.1 och 5.2). I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

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. Detta är av särskild vikt vid byte av laboratorium och/eller reagens som används i testet.

Äldre

Erfarenheten av patienter ≥ 65 år är begränsad.

Pediatrik population

För barn under 12 års ålder kan kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga (se avsnitt 5.1). För ungdomar från 12 års ålder är doseringsrekommendationerna desamma som för vuxna.

Administreringsätt

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 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (rekombinant human koagulationsfaktor VIII) och/eller Fc-domän) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 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 anafylaktisk 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 20 första exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter de första 100 exponeringsdagarna.

Fall av återkommande inhibitor (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII-produkt till en annan hos tidigare behandlade patienter med fler än 100 exponeringsdagar som

tidigare har utvecklat inhibitor. Därför rekommenderas att alla patienter övervakas noggrant för förekomst av inhibitor efter produktbyte.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer, som förekommer övergående eller är konsekvent låg, 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 laborietester. 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.

Registrering av tillverkningsnummer

För att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverknings-sats rekommenderas starkt att läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer registreras varje gång ELOCTA ges till en patient.

Pediatrik 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".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med ELOCTA. En studie av placentapassage på mus har utförts (se avsnitt 5.3). Då förekomsten av hemofili A är sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet från användning av faktor VIII under graviditet och amning. Faktor VIII bör administreras till gravida och ammande kvinnor endast om det är klart indicerat.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas. Inga fertilitetsstudier har utförts på djur med ELOCTA.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera ansiktssvullnad, hudutslag, nässelfeber, tryckkänsla över bröstet och andningssvårigheter, sveda och stickningar vid infusionsstället, frossa, värmevallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet och takykardi) 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

Frekvenserna i tabell 2 nedan observerades hos totalt 276 patienter med svår hemofili A i kliniska fas III-studier och en förlängningsstudie med en varaktighet på upp till fyra år.

Biverkningar för totalt 893,72 patientår kontrollerades. Det totala antalet exponeringsdagar var 80 848 med i median 294 (intervall 1-735) exponeringsdagar per försöksperson.

Tabell 2 nedan redovisas i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC och föredragen term).

Frekvenserna har utvärderats enligt följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$), 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

MedDRA:s klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTP) ¹ Mycket vanliga (PUP) ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Dysgeusi	Mindre vanliga
Hjärtat	Bradykardi	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypertoni Värmevallning Angiopati ²	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Mindre vanliga
Magtarmkanalen		Mindre vanliga

	Smärta i nedre delen av buken	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Myalgi Ryggvärk Ledsvullnad	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Allmän sjukdomskänsla Bröstsmärta Köldkänsla Värmekänsla	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Behandlingsrelaterad hypotoni	Mindre vanliga

¹ Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = *previously treated patients* = patienter som har behandlats tidigare, PUP = *previously untreated patients* = patienter som inte har behandlats tidigare.

² Prövarens term: *kärllsmärta efter injektion av ELOCTA*.

Pediatrik population

Inga åldersspecifika skillnader i biverkningar observerades mellan pediatrika och vuxna försökspersoner.

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga symtom på överdosering har rapporterats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, koagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02

Verkningsmekanism

Komplexet faktor VIII/von Willebrands faktor består av 2 molekyler (faktor VIII och von Willebrands faktor) med olika fysiologiska funktioner. Vid aktivering av koagulationskaskaden omvandlas faktor VIII till aktiverad faktor VIII och frisätts från von Willebrands faktor. Aktiverad faktor VIII fungerar som cofaktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X på fosfolipidytter. 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 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 korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendenserna.

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 utvärderades i 2 multinationella, öppna, pivotala studier: en fas 3-studie kallad studie I, och en pediatrik fas 3-studie kallad studie II (se Pediatrik 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.

Det är värt att notera att ABR inte är jämförbart mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

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 injektionerna 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).

Pediatrik population

Studie II rekryterade totalt 71 tidigare behandlade manliga pediatrika 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: 447 blödningshändelser behandlades under studie II och III 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.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten för ELOCTA utvärderades i det kliniska prövningsprogrammet hos 276 tidigare behandlade patienter med svår hemofili A (270 ungdomar och vuxna och 69 pediatrika patienter). Ingen av dessa patienter utvecklade hämmare.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ELOCTA för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av ärftlig faktor VIII-brist (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Farmakokinetiska egenskaper utvärderades hos 28 försökspersoner (≥ 15 år) som fick ELOCTA (rFVIII Fc). 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 _{1/2} (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; $t_{1/2}$ = 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)
$t_{1/2}$ (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; $t_{1/2}$ = terminal

halveringstid; CL = clearance; V_{ss} = distributionsvolym vid

steady-state; MRT = mean residence time.

Farmakokinetiska data visar att ELOCTA har förlängd halveringstid i cirkulationen.

Pediatrik 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 pediatrika 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	1,90 (1,79-2,02)	2,30 (2,04-2,59)	1,81 (1,56-2,09)

(IU/dl per IU/kg)			
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 _{1/2} (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_{1/2} = 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	
	N = 24	N = 27	
			12 till <18 år N = 11

Inkrementell t 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)
$t_{1/2}$ (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; $t_{1/2}$ = 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 provtagnings scheman

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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Natriumklorid

L-histidin

Kalciumkloriddihydrat

Polysorbat 20

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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.

6.3 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.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller:

- pulver i en injektionsflaska av typ I-glas med en propp av klorbutylgummi
- 3 ml vätska i en förfylld spruta av typ I-glas med en kolvpropp av brombutylgummi
- en kolvstång
- en steril adapter för injektionsflaskor för beredning
- ett sterilt infusionsset
- två spritkompresser
- två plåster
- en gasvävskompress.

Förpackningsstorlek: 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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.

Se bipacksedeln för mer information om beredning och administrering.

Den färdigberedda lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Lösningar som är grumliga eller innehåller fällning ska inte användas. Färdigberett läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 19 november 2015

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/07/2019.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.