sobi

ALTUVOCT
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALTUVOCT 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ALTUVOCT 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ALTUVOCT 750 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ALTUVOCT 1 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ALTUVOCT 2 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ALTUVOCT 3 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ALTUVOCT 4 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. Efanesoctocog alfa. ALTUVOCT enthält nach der Rekonstitution ca. 83 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor VIII, Efanesoctocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. Efanesoctocog alfa. ALTUVOCT enthält nach der Rekonstitution ca. 167 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor VIII, Efanesoctocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 750 I.E. Efanesoctocog alfa. ALTUVOCT enthält nach der Rekonstitution ca. 250 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor VIII, Efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 1 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1 000 I.E. Efanesoctocog alfa. ALTUVOCT enthält nach der Rekonstitution ca. 333 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor VIII, Efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 2 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2 000 I.E. Efanesoctocog alfa. ALTUVOCT enthält nach der Rekonstitution ca. 667 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor VIII, Efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 3 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3 000 I.E. Efanesoctocog alfa. ALTUVOCT enthält nach der Rekonstitution ca. 1 000 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor VIII, Efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 4 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 4 000 I.E. Efanesoctocog alfa. ALTUVOCT enthält nach der Rekonstitution ca. 1 333 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor VIII, Efanesoctocog alfa.

Die Aktivität wird unter Verwendung eines auf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden Einstufen-Gerinnungstests mit Actin FSL als Reagenz bestimmt.

Efanesoctocog alfa [humaner Gerinnungsfaktor VIII (rDNA)] ist ein Protein aus 2 829 Aminosäuren.

Efanesoctocog alfa wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer humanen embryonalen Nierenzelllinie (HEK-Zelllinie) hergestellt. Während des Herstellungsprozesses werden keine Rohmaterialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,50 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche (nach Rekonstitution) entsprechend 0,50 mg/ml.

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. lyophilisierter, weißer bis cremefarbener Kuchen.
Lösungsmittel: klare, farblose Lösung

pH: 6,5 bis 7,2
Osmolalität: 586 bis 688 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

ALTUVOCT 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 durchgeführt werden.

Nach einer entsprechenden Schulung zur korrekten Injektionstechnik (siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage) kann ALTUVOCT vom Patienten selbst oder von der Betreuungsperson des Patienten injiziert werden, wenn der Arzt dies für angemessen hält.

Überwachung der Behandlung

Patienten können individuell unterschiedlich auf Faktor VIII reagieren und zeigen Unterschiede in Halbwertszeiten und Inkrementeller *Recovery*. Die auf dem Körpergewicht basierende Dosis kann bei unter- oder übergewichtigen Patienten eine Anpassung erfordern. Eine Überwachung des Faktor-VIII-Spiegels zum Zwecke der Dosisanpassung ist bei der Routineprophylaxe üblicherweise nicht erforderlich. Bei größeren chirurgischen Eingriffen oder lebensbedrohlichen Blutungen ist die Bestimmung des Faktor-VIII-Spiegels zur Festlegung der Dosis und der Injektionshäufigkeit erforderlich.

Wenn zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in den Blutproben der Patienten ein Einstufen-Gerinnungstest auf Basis der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) *in vitro* verwendet wird, können die Ergebnisse für die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenzes als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Auch kann es zu erheblichen Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen des Einstufen-Gerinnungstests auf Basis der aPTT und des chromogenen Tests nach Ph. Eur. kommen. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

Es wird empfohlen, einen validierten Einstufen-Gerinnungstest zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität von ALTUVOCT im Plasma zu verwenden. Während der klinischen Entwicklung wurde ein Einstufen-Gerinnungstest mit Actin FSL genutzt.

Nach den Ergebnissen einer vergleichenden Analyse klinischer Studienproben, sollten die mit einem chromogenen Test erzielten Ergebnisse durch 2,5 geteilt werden, um die Faktor-VIII-Aktivität des Patienten zu ermitteln (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus ergab eine Feldstudie, in der verschiedene aPTT-Reagenzien verglichen wurden, dass die Faktor-VIII-Aktivität bei Verwendung von Actin FS anstelle von Actin FSL im Einstufen-Gerinnungstest etwa 2,5-fach höher ist und bei Verwendung von SynthASil 30 % niedriger ausfällt.

Dosierung

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

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

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

Für die Dosis von 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht wird die erwartete *In-vivo*-Plasma-*Recovery* des Faktor-VIII-Spiegels, ausgedrückt in I.E./dl (oder % des Normbereichs), nach folgender Formel ermittelt:

Geschätzte Zunahme an Faktor VIII (I.E./dl oder % des Normbereichs) = 50 I.E./kg × 2 (I.E./dl pro I.E./kg)

Bedarfsbehandlung

Die ALTUVOCT-Dosierung für die Bedarfsbehandlung, die Kontrolle von Blutungsepisoden und das perioperative Management ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Tabelle 1: Richtlinie für die Dosierung von ALTUVOCT bei der Behandlung von Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen

Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Empfohlene Dosis	Zusätzliche Informationen
Blutung		
Beginnende Hämarthrosen; Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	Einzeldosis von 50 I.E./kg	Bei leichten und mittelschweren Blutungsepisoden, die innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach einer prophylaktischen Anwendung auftreten, kann eine niedrigere Dosis von 30 I.E./kg verwendet werden. Eine zusätzliche Dosis von 30 oder 50 I.E./kg nach 2 bis 3 Tagen kann erwogen werden.
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	Einzeldosis von 50 I.E./kg	Zusätzliche Dosen von 30 oder 50 I.E./kg alle 2 bis 3 Tage können erwogen werden, bis die Blutung gestillt ist.
Lebensbedrohliche Blutungen	Einzeldosis von 50 I.E./kg	Zusätzliche Dosen von 30 oder 50 I.E./kg alle 2 bis 3 Tage können verabreicht werden, bis der Patient außer Gefahr ist.
Chirurgischer Eingriff		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	Einzeldosis von 50 I.E./kg	Eine zusätzliche Dosis von 30 oder 50 I.E./kg nach 2 bis 3 Tagen kann erwogen werden.
Größere Eingriffe	Einzeldosis von 50 I.E./kg	Zusätzliche Dosen von 30 oder 50 I.E./kg alle 2 bis 3 Tage können bei klinischem Bedarf bis zur adäquaten Wundheilung verabreicht werden.

Bei der Wiederaufnahme der Prophylaxe (falls zutreffend) nach der Behandlung einer Blutung wird empfohlen, zwischen der letzten Dosis von 50 I.E./kg zur Behandlung einer Blutung und der Wiederaufnahme der Prophylaxebehandlung einen Abstand von mindestens 72 Stunden einzuhalten. Danach kann die Prophylaxe wie gewohnt nach dem regulären Dosierungsschema des Patienten fortgesetzt werden.

Prophylaxe

Die empfohlene Dosierung für die Routineprophylaxe bei Erwachsenen und Kindern beträgt 50 I.E./kg ALTUVOCT, einmal wöchentlich verabreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Es gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Patienten < 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Es gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die gesamte ALTUVOCT-Dosis wird patientenindividuell über 1 bis 10 Minuten intravenös injiziert. Hinweise zur Verdünnung 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

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, wurden unter ALTUVOCT beobachtet. Falls Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Jucken, Übelkeit, Erbrechen, Engegefühl im Brustbereich, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie aufgeklärt werden.

Im Falle eines Schocks muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen.

Inhibitoren

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind üblicherweise gegen die blutgerinnungsfördernde Aktivität des Faktors VIII gerichtete Immunglobuline der Klasse G (IgG), die unter Verwendung des modifizierten Bethesda-Assays in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro Milliliter Plasma quantifiziert werden. Das Risiko einer Entwicklung von Inhibitoren korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten ist, aber während des gesamten Lebens fortbesteht, auch wenn es nur selten eintritt.

Die klinische Relevanz der Entwicklung von Inhibitoren hängt vom Titer des Inhibitors ab, wobei niedrige Titer ein geringeres Risiko für ein unzureichendes klinisches Ansprechen darstellen als hohe Inhibitor-Titer.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Gerinnungsfaktor VIII-Produkten behandelt werden, durch geeignete klinische Beobachtungen und Labortests sorgfältig auf die Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn die erwarteten Plasmaspiegel hinsichtlich der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder wenn die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht kontrolliert werden kann, ist ein Test auf Faktor-VIII-Inhibitoren durchzuführen. Bei Patienten mit hohen Inhibitorkonzentrationen ist die Therapie mit Faktor VIII möglicherweise nicht wirksam und es sollten andere therapeutische Optionen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie und Faktor-VIII-Inhibitoren durchgeführt werden.

Überwachung der Labortests

Bei Verwendung des chromogenen Tests oder des Einstufen-Gerinnungstests mit Actin-FS-Reagenz ist das Ergebnis durch 2,5 zu teilen, um die Faktor-VIII-Aktivität des Patienten zu ermitteln (siehe Abschnitt 4.2). Dabei ist zu beachten, dass dieser Umrechnungsfaktor nur eine Schätzung darstellt (mittleres Actin-FSL-Verhältnis aus chromogenem Test und Einstufen-Gerinnungstest: 2,53; SD: 1,54; Q1: 1,98; Q3: 2,96; N = 3 353).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII 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.

Kinder und Jugendliche

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

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 1,50 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche (nach Rekonstitution) entsprechend 0,50 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Produkten mit humanem Gerinnungsfaktor VIII (rDNA) und anderen Arzneimitteln berichtet.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor VIII durchgeführt. Wegen des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen gibt es keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit. 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

ALTUVOCT hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Selten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, brennendes und stechendes Gefühl an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, keuchende Atmung) beobachtetet, die in manchen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen können.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich ALTUVOCT, behandelt werden, kann es zur Entwicklung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) kommen (siehe Abschnitt 5.1). Bei Auftreten solcher Inhibitoren kann sich der Zustand potenziell in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC und Preferred Term Level) aufgeführt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen basiert auf klinischen Studien der Phase III an 277 vorbehandelten Patienten (PTP, *previously treated patients*) mit schwerer Hämophilie A, von denen 161 (58,2 %) Erwachsene (18 Jahre und älter), 37 (13,4 %) Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) und 79 (28,5 %) Kinder unter 12 Jahren waren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) (zusammengefasst in Tabelle 2) wurden bei 111 (40,1 %) der 277 in klinischen Studien mit Routineprophylaxe oder Bedarfstherapie behandelten Patienten gemeldet oder seit der Marktzulassung berichtet.

Die Häufigkeiten wurden entsprechend der nachfolgenden Konvention bewertet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem 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
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung des humanen Gerinnungsfaktors VIII (rDNA) berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Die Behandlung mit Efanesoctocog alfa ist eine Faktor-VIII-Substitutionstherapie. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Kofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X sorgt für die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um. Ein Gerinnsel wird gebildet.
Hämophilie A ist eine X-chromosomal-gebundene Erbkrankheit der Blutgerinnung, die auf einem Mangel an funktionalem Faktor VIII:C beruht. Als Folge davon kann es zu Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen kommen, die entweder spontan oder infolge von Unfällen oder chirurgischen Eingriffen entstehen können. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-VIII-Plasmaspiegel angehoben, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels sowie eine Behebung der Blutungsneigungen ermöglicht wird.

Es sollte beachtet werden, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR, *annualized bleeding rate*) nicht vergleichbar ist zwischen

Tabelle 2: Gemeldete Nebenwirkungen von ALTUVOCT

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Hemmung[1]	Sehr häufig (PUPs)[2] Gelegentlich (PTPs)[3]
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen[1]	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[4]	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ekzem	Häufig
	Ausschlag[5]	Häufig
	Urtikaria[6]	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig
	Schmerz in einer Extremität	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
	Reaktion an der Injektionsstelle[7]	Gelegentlich

1 Seit der Marktzulassung berichtet.
2 PUPs = Therapienaive Patienten (*previously-untreated patients*). Die Häufigkeit basiert auf Studien mit anderen Faktor-VIII-Präparaten, an denen auch PUPs mit schwerer Hämophilie A teilnahmen.
3 PTPs = Vorbehandelte Patienten (*previously-treated patients*). Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen Faktor-VIII-Präparaten, an denen auch PTPs mit schwerer Hämophilie A teilnahmen.
4 Kopfschmerzen, einschließlich Migräne.
5 Ausschlag, einschließlich makulopapulöser Ausschlag.
6 Urtikaria, einschließlich papulöse Urtikaria.
7 Reaktion an der Injektionsstelle, einschließlich Hämatom an der Injektionsstelle und Dermatitis an der Injektionsstelle.

verschiedenen Faktorkonzentraten und verschiedenen klinischen Studien.

ALTUVOCT (Efanesoctocog alfa) oder rekombinanter Gerinnungsfaktor-VIII-Fc-Von-Willebrand-Faktor-XTEN ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das vorübergehend den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII ersetzt, der für eine wirksame Blutstillung erforderlich ist.

Efanesoctocog alfa ist ein Faktor-VIII-Protein, das so konzipiert ist, dass es den endogenen VWF nicht bindet, so dass die durch Faktor-VIII-VWF-Interaktionen bedingte Begrenzung der Halbwertszeit überwunden werden kann. Die D'D3-Domäne von VWF ist die Region, die mit Faktor VIII interagiert. Das Anhängen der D'D3-Domäne von VWF an ein rFVIII-Fc-Fusionsprotein bietet Faktor VIII Schutz und Stabilität und verhindert die Interaktion von Faktor VIII mit endogenem VWF, wodurch die durch die VWF-*Clearance* bedingte Begrenzung der Halbwertszeit von Faktor VIII überwunden wird.

Die Fc-Region des menschlichen Immunglobulins G1 (IgG1) bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn). FcRn ist Teil eines natürlichen Mechanismus, der den lysosomalen Abbau von Immunglobulinen verzögert, indem er sie wieder in den Blutkreislauf zurückführt und so die Plasmahalbwertszeit des Fusionsproteins verlängert.
Efanesoctocog alfa enthält 2 XTEN-Polypeptide, die seine Pharmakokinetik (PK) weiter verbessern. Die natürliche Faktor-VIII-B-Domäne (mit Ausnahme von 5 Aminosäuren) wird durch das erste XTEN-Polypeptid ersetzt, das zwischen den Faktor-VIII-Aminosäureresten N745 und E1649 eingefügt ist; das zweite XTEN ist zwischen der D'D3-Domäne und dem Fc eingefügt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von ALTUVOCT wurden in zwei multizentrischen, prospektiven, offenen klinischen Phase-III-Studien (eine Studie an Erwachsenen und Jugendlichen [XTEND-1] und eine pädiatrische Studie an Kindern < 12 Jahren [XTEND-Kids, siehe Kinder und Jugendliche]) bei vorbehandelten Patienten (PTP) mit schwerer Hämophilie A (< 1 % endogene FVIII-Aktivität oder einer dokumentierten genetischen Mutation, die mit schwerer Hämophilie A einhergeht) untersucht. Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von ALTUVOCT wird zudem im Rahmen einer Langzeitstudie beurteilt.

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit der Routineprophylaxe mit einer wöchentlichen Dosis von 50 I.E./kg und ermittelten die hämostatische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden und während des perioperativen Managements bei Patienten, die sich einem größeren oder kleineren chirurgischen Eingriff unterzogen. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit der ALTUVOCT-Prophylaxe im Vergleich zur vorherigen Faktor-VIII-Prophylaxe im Rahmen eines intraindividuellen Vergleichs bei Patienten untersucht, die vor der Aufnahme in die XTEND-1-Studie an einer prospektiven Beobachtungsstudie (OBS16221) teilgenommen hatten.

Klinische Wirksamkeit der Routineprophylaxe bei Erwachsenen/Jugendlichen

An der abgeschlossenen Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen (XTEND-1) nahmen insgesamt 159 PTP (158 männliche und 1 weibliche Person) mit schwerer Hämophilie A teil. Die Patienten waren zwischen 12 und 72 Jahre alt, darunter 25 jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren. Alle 159 aufgenommenen Patienten erhielten mindestens eine Dosis ALTUVOCT und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar. Insgesamt schlossen 149 Patienten (93,7 %) die Studie ab.

Die Wirksamkeit einer Routineprophylaxe mit wöchentlich 50 I.E./kg ALTUVOCT wurde sowohl anhand der mittleren annualisierten Blutungsrate (ABR) (Tabelle 3) als auch durch den Vergleich der ABR während der Prophylaxe in der Studie mit der ABR während der Faktor-VIII-Prophylaxe vor der Studie (Tabelle 4) bewertet. Insgesamt 133 Erwachsene und Jugendliche, die vor Beginn der Studie eine Faktor-VIII-Prophylaxe erhalten hatten, wurden der Routineprophylaxe mit ALTUVOCT in einer Dosis von 50 I.E./kg einmal wöchentlich über 52 Wochen (Arm A) zugewiesen. Weitere 26 Patienten, die vor der Studie eine episodische (bedarfsabhängige) Behandlung mit Faktor VIII erhalten hatten, wurden 26 Wochen lang episodisch (bedarfsabhängig) mit ALTUVOCT in einer Dosis von 50 I.E./kg behandelt, gefolgt von einer Routineprophylaxe in einer Dosis von 50 I.E./kg einmal wöchentlich über 26 Wochen (Arm B). Insgesamt absolvierten 115 Patienten mindestens 50 Expositionstage in Arm A und 17 Patienten absolvierten mindestens 25 Expositionstage der Routineprophylaxe in Arm B.

Siehe Tabelle 3

Ein intraindividueller Vergleich der ABR während der Prophylaxe in der Studie und vor der Studie zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der ABR um 77 % während der Routineprophylaxe mit ALTUVOCT im Vergleich zur Faktor-VIII-Prophylaxe vor der Studie (siehe Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

Ein intraindividueller Vergleich (N = 26) der ABR während der ersten 26 Wochen der ALTUVOCT-Bedarfsbehandlung und der ABR in den folgenden 26 Wochen unter wöchentlicher ALTUVOCT-Prophylaxe (Arm B) ergab eine klinisch relevante Blutungsreduktion von 97 % für die wöchentliche Prophylaxe und einen Anstieg der Patienten mit keiner Blutung von 0 auf 76,9 %.

Wirksamkeit bei der Kontrolle von Blutungen

In der Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen (XTEND-1) wurden insgesamt 362 Blutungsepisoden mit ALTUVOCT behandelt, die meisten davon während der Bedarfsbehandlung in Arm B. Die Mehrzahl der Blutungsepisoden war in Gelenken lokalisiert. Das Ansprechen auf die erste Injektion wurde von den Patienten nach mindestens 8 Stunden nach der Behandlung beurteilt. Zur Bewertung des Ansprechens wurde eine 4-Punkte-Skala mit ausgezeichnetes, gutes, mäßiges und kein Ansprechen verwendet. Die Wirksamkeit hinsichtlich der Kontrolle von Blutungsepisoden bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren ist in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Kontrolle der Blutungsepisoden war in allen Behandlungsarmen ähnlich.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

Tabelle 3: Zusammenfassung der annualisierten Blutungsrate (ABR) unter ALTUVOCT-Prophylaxe, ALTUVOCT-Bedarfsbehandlung und nach Umstellung auf ALTUVOCT-Prophylaxe bei Patienten ≥ 12 Jahren

Endpunkt[1]	Arm A Prophylaxe[2]	Arm B Nach Bedarf[3]	Arm B Prophylaxe[3]
	N = 133	N = 26	N = 26
Blutungen			
Mittlere ABR (95 %-KI)[4]	0,71 (0,52; 0,97)	21,41 (18,81; 24,37)	0,70 (0,33; 1,49)
Mediane ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	21,13 (15,12; 27,13)	0,00 (0,00; 0,00)
Patienten mit keiner Blutung, %	64,7	0	76,9
Spontane Blutungen			
Mittlere ABR (95 %-KI)[4]	0,27 (0,18; 0,41)	15,83 (12,27; 20,43)	0,44 (0,16; 1,20)
Mediane ABR (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	16,69 (8,64; 23,76)	0,00 (0,00; 0,00)
Patienten mit keiner Blutung, %	80,5	3,8	84,6
Gelenkblutungen			
Mittlere ABR (95 %-KI)[4]	0,51 (0,36; 0,72)	17,48 (14,88; 20,54)	0,62 (0,25; 1,52)
Mediane ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	18,42 (10,80; 23,90)	0,00 (0,00; 0,00)
Patienten mit keiner Blutung, %	72,2	0	80,8

[1] Alle Analysen der Blutungsendpunkte basieren auf behandelten Blutungen.
[2] Patienten, die der 52-wöchigen Prophylaxe mit ALTUVOCT zugewiesen wurden.
[3] Patienten, die der 26-wöchigen Behandlung mit ALTUVOCT zugewiesen wurden.
[4] Basierend auf einem negativen Binomialmodell.
ABR = annualisierte Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; IQR = Interquartilsabstand, 25. bis 75. Perzentil.

Tabelle 4: Intraindividueller Vergleich der annualisierten Blutungsrate (ABR) unter ALTUVOCT-Prophylaxe im Vergleich zur Faktor-VIII-Prophylaxe vor der Studie bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren

Endpunkt	Prophylaxe mit ALTUVOCT während der Studie 50 I.E./kg 1 × wöchentl. (N = 78)	Standardprophylaxe mit Faktor VIII vor der Studie[2] (N = 78)
Medianer Beobachtungszeitraum (Wochen) (IQR)	50,09 (49,07; 51,18)	50,15 (43,86; 52,10)
Blutungen		
Mittlere ABR (95 %-KI)[1]	0,69 (0,43; 1,11)	2,96 (2,00; 4,37)
ABR-Reduktion, % (95 %-KI) *p*-Wert	77 (58; 87) < 0,0001	
Patienten mit keiner Blutung, %	64,1	42,3
Mediane ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	1,06 (0,00; 3,74)

[1] Basierend auf einem negativen Binomialmodell.
[2] Prospektive Beobachtungsstudie (OBS16221).
ABR = annualisierte Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; IQR = Interquartilsabstand, 25. bis 75. Perzentil.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeit hinsichtlich der Blutungskontrolle bei Patienten ≥ 12 Jahren

Anzahl der Blutungsepisoden		**(N = 362)**
Anzahl an Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden, N (%)	1 Injektion	350 (96,7)
	2 Injektionen	11 (3,0)
	> 2 Injektionen	1 (0,3)
Mediane Gesamtdosis zur Behandlung einer Blutungsepisode (I.E./kg) (IQR)		50,93 (50,00; 51,85)
Anzahl der auswertbaren Injektionen		**(N = 332)**
Ansprechen auf die Behandlung einer Blutungsepisode, N (%)	Ausgezeichnet oder gut	315 (94,9)
	Mäßig	14 (4,2)
	Kein Ansprechen	3 (0,9)

Perioperatives Management von Blutungen

Die perioperative Hämostase wurde bei 49 größeren chirurgischen Eingriffen an 41 Patienten (32 Erwachsene und 9 Jugendliche und Kinder) in Phase-III-Studien untersucht. Von den 49 größeren chirurgischen Eingriffen erforderten 48 eine einzige präoperative Dosis, um die Hämostase während der Operation aufrechtzuerhalten; bei einer größeren Operation im Rahmen der Routineprophylaxe wurde am Tag der Operation und/oder vor der Operation keine präoperative Aufsättigungsdosis verabreicht. Die mediane Dosis je präoperativer Injektion betrug 50 I.E./kg (Bereich 12,7 – 84,7). Der mittlere (SD) Gesamtverbrauch und die Anzahl der Injektionen während des perioperativen Zeitraums (vom Tag vor der Operation bis zum 14. Tag nach der Operation) betrugen 171,85 (51,97) I.E./kg bzw. 3,9 (1,4).

Die klinische Bewertung des hämostatischen Ansprechens während eines größeren chirurgischen Eingriffs wurde anhand einer 4-Punkte-Skala mit ausgezeichnet, gut, mäßig oder schlecht/kein Ansprechen bewertet. Die hämostatische Wirkung von ALTUVOCT wurde bei 48 von 49 Eingriffen (98 %) als „ausgezeichnet" oder „gut" bewertet. Bei keinem Eingriff wurde das Ergebnis mit „schlecht/kein Ansprechen" oder „fehlend" bewertet.

Zu den bewerteten größeren chirurgischen Eingriffen gehören größere orthopädische Eingriffe wie Gelenkersatz (Knie-, Hüft- und Ellenbogengelenk), Gelenkrevisionen und Sprunggelenkversteifung. Weitere größere Eingriffe umfassen Backenzahnextraktionen, Zahnsanierungen und Zahnextraktionen, Zirkumzisionen, Resektion von Gefäßfehlbildungen, Hernienreparaturen und Rhino-/Mentoplastik. Es wurden zudem 25 kleinere Operationen ausgewertet; die Hämostase wurde in allen verfügbaren Fällen als „ausgezeichnet" berichtet.

Immunogenität

Die Immunogenität wurde in klinischen Studien mit ALTUVOCT bei vorbehandelten Erwachsenen und Kindern mit schwerer Hämophilie A untersucht. Eine Entwicklung von Inhibitoren gegen ALTUVOCT wurde in klinischen Studien nicht festgestellt.

Während der klinischen Studien der Phase III (mediane Behandlungsdauer 96,3 Wochen) entwickelten 4/276 (1,4 %) der auswertbaren Patienten vorübergehend behandlungsbedingte Anti-Drug-Antikörper (ADA). Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Routineprophylaxe

Die Wirksamkeit von wöchentlich 50 I.E./kg ALTUVOCT als Routineprophylaxe bei Kindern < 12 Jahren wurde anhand der mittleren ABR bewertet. Insgesamt wurden 74 Kinder (38 Kinder < 6 Jahre und 36 Kinder 6 bis < 12 Jahre) aufgenommen und erhielten eine Routineprophylaxe mit ALTUVOCT in einer Dosis von 50 I.E./kg intravenös einmal wöchentlich über 52 Wochen. Bei allen 74 Patienten führte die Routineprophylaxe insgesamt zu einer mittleren ABR (95 %-KI) von 0,9 (0,6; 1,4) und einer medianen (Q1; Q3) ABR von 0 (0; 1,0) für behandelte Blutungen.

Eine Sensitivitätsanalyse (N = 73), unter Ausschluss eines Patienten, der die wöchentliche Prophylaxe-Behandlung, wie im Prüfplan vorgesehen, über einen längeren Zeitraum nicht erhalten hatte, zeigte eine mittlere ABR (95 %-KI) von 0,6 (0,4; 0,9) für behandelte Blutungen (mediane ABR [Q1; Q3] 0 [0; 1,0]). Bei 47 Kindern (64,4 %) trat keine behandlungsbedürftige Blutungsepisode auf. Die mittlere ABR (95 %-KI) für behandelte spontane Blutungen betrug 0,2 (0; 0,3) (mediane ABR [Q1; Q3] 0 [0; 0]). Bei behandelten Gelenkblutungen betrug die mittlere ABR (95 %-KI) 0,3 (0,2; 0,6) und die mediane ABR (Q1; Q3) 0 (0; 0).

Kontrolle von Blutungen

Die Wirksamkeit hinsichtlich der Kontrolle von Blutungen bei Kindern < 12 Jahren wurde in der pädiatrischen Studie bewertet, mit Ausnahme eines Patienten, der die wöchentliche Prophylaxe-Behandlung, wie im Prüfplan vorgesehen, über einen längeren Zeitraum nicht erhalten hatte.
Insgesamt wurden 43 Blutungsepisoden mit ALTUVOCT behandelt. Bei 95,3 % der Blutungsepisoden konnte die Blutung mit einer einzigen Injektion von 50 I.E./kg ALTUVOCT gestillt werden. Die mediane (Q1; Q3) Gesamtdosis zur Behandlung einer Blutungsepisode betrug 52,6 I.E./kg (50,0; 55,8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von ALTUVOCT wurde in den Phase-III-Studien XTEND-1 und XTEND-Kids untersucht, in denen 159 Erwachsene und Jugendliche bzw. 74 Kinder < 12 Jahren eingeschlossen wurden, die wöchentliche intravenöse Injektionen von 50 I.E./kg erhielten. Von den Kindern < 12 Jahren waren für 37 Patienten PK-Profile von ALTUVOCT als Einzeldosis verfügbar.

Efanesoctocog alfa hat eine ca. 4-fach längere Halbwertszeit im Vergleich zu Faktor-VIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit und eine ca. 2,5 bis 3-fach längere Halbwertszeit im Vergleich zu Faktor-VIII Präparaten- mit verlängerter Halbwertszeit gezeigt. Die PK-Parameter- nach einer Einzeldosis ALTUVOCT sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die PK-Parameter basierten auf der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma, gemessen mittels aPTT-basiertem Einstufen-Gerinnungstest. Nach einer Einzeldosis von 50 I.E./kg zeigte ALTUVOCT eine hohe anhaltende Faktor-VIII-Aktivität mit verlängerter Halbwertszeit in allen Alterskohorten. In den pädiatrischen Kohorten zeigte sich ein Trend zu einer steigenden AUC (*area under the curve*) und einer abnehmenden *Clearance* mit zunehmendem Alter. Das PK-Profil im *Steady-State* (Woche 26) war mit dem nach der ersten Dosis erhaltenen PK-Profil vergleichbar.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

In der Studie XTEND-1 hielt ALTUVOCT im *Steady-State* die Faktor-VIII-Aktivität bei einmal wöchentlicher Prophylaxe bei Erwachsenen im Mittel (SD) 4,1 (0,7) Tage lang auf normalem bis nahezu normalem Niveau (> 40 I.E./dl). Die Faktor-VIII-Aktivität über 10 I.E./dl wurde bei 83,5 % der Erwachsenen und Jugendlichen während der gesamten Studie aufrechterhalten. Bei Kindern < 12 Jahren wurde bei wöchentlich verabreichtem ALTUVOCT im *Steady-State* eine normale bis nahezu normale (> 40 I.E./dl) Faktor-VIII-Aktivität für 2 bis 3 Tage und eine Faktor-VIII-Aktivität von > 10 I.E./dl für etwa 7 Tage aufrechterhalten (siehe Tabelle 7).

Siehe Tabelle 7

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen (einschließlich sicherheitspharmakologischer Messungen) und einer *In-vitro*-Hämokompatibilitätsstudie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential, zur Reproduktionstoxizität oder zur embryofetalen Entwicklungstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Saccharose
Calciumchlorid-Dihydrat (E 509)
Histidin
Argininhydrochlorid
Polysorbat 80 (E 433)

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Es sollte nur der beigefügte Adapter und das beigefügte Infusionsset benutzt werden, da es infolge der Adsorption von Gerinnungsfaktor VIII an der Innenfläche einiger Injektionsbestecke zu einem Therapieversagen 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 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 verwenden.

Nach Rekonstitution

Das Arzneimittel sollte 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.

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter nach einer Einzeldosis ALTUVOCT nach Alter (Einstufen-Gerinnungstest mittels Actin FSL)

PK-Parameter Mittelwert (SD)	Pädiatrische Studie		Studie an Erwachsenen und Jugendlichen	
	1 bis < 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre	12 bis < 18 Jahre	Erwachsene
	N = 18	N = 18	N = 25	N = 134
AUC_{0-tau}, I.E.*h/dl	6 800 (1 120)[b]	7 190 (1 450)	8 350 (1 550)	9 850 (2 010)[a]
$t_{½z}$, h	38,0 (3,72)	42,4 (3,70)	44,6 (4,99)	48,2 (9,31)
CL, ml/h/kg	0,742 (0,121)	0,681 (0,139)	0,582 (0,115)	0,493 (0,121)[a]
V_{ss}, ml/kg	36,6 (5,59)	38,1 (6,80)	34,9 (7,38)	31,0 (7,32)[a]
MRT, h	49,6 (5,45)	56,3 (5,10)	60,0 (5,54)	63,9 (10,2)[a]
C_{max}, I.E./dl	143 (57,8)	113 (22,7)	118 (24,9)	133 (33,8)
Inkrementelle *Recovery*, I.E./dl pro I.E./kg	2,81 (1,1)	2,24 (0,437)	2,34 (0,490)	2,64 (0,665)

[a] Die Berechnung basiert auf 128 Profilen.
[b] N = 17
AUC_{0-tau} = *Area under the curve* entsprechend der Fläche unter der Aktivitäts-Zeit-Kurve während des Dosierungsintervalls, CL = *Clearance*, MRT = mittlere Verweildauer, SD = Standardabweichung, $t_{½z}$ = terminale Halbwertszeit, V_{ss} = Verteilungsvolumen im *Steady-State*, C_{max} = maximale Aktivität

Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter von ALTUVOCT im *Steady-State* nach Alter (Einstufen-Gerinnungstest mittels Actin FSL)

PK-Parameter Mittelwert (SD)	Pädiatrische Studie[a]		Studie an Erwachsenen und Jugendlichen[a]	
	1 bis < 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre	12 bis < 18 Jahre	Erwachsene
	N = 37	N = 36	N = 24	N = 125
Maximum, I.E./dl	136 (48,9) (N = 35)	131 (36,1) (N = 35)	124 (31,2)	150 (35,0) (N = 124)
Inkrementelle *Recovery*, I.E./dl pro I.E./kg	2,22 (0,83) (N = 35)	2,10 (0,73) (N = 35)	2,25 (0,61) (N = 22)	2,64 (0,61) (N = 120)
Zeit bis 40 I.E./dl, h	68,0 (10,5)[b]	80,6 (12,3)[b]	81,5 (12,1)[c]	98,1 (20,1)[c]
Zeit bis 20 I.E./dl, h	109 (14,0)[b]	127 (14,5)[b]	130 (15,7)[c]	150 (27,7)[c]
Zeit bis 10 I.E./dl, h	150 (18,2)[b]	173 (17,1)[b]	179 (20,2)[c]	201 (35,7)[c]
Talspiegel, I.E./dl	10,9 (19,7) (N = 36)	16,5 (23,7)	9,23 (4,77) (N = 22)	18,0 (16,6) (N = 123)

[a] *Steady-State*-Maximum, -Talspiegel und inkrementelle *Recovery* wurden anhand der verfügbaren Messungen beim Termin mit PK-Probenahme in Woche 52 bzw. bei Studienende errechnet.
[b] Die Zeit bis zur Faktor-VIII-Aktivität wurde anhand eines populationspharmakokinetischen Modells für pädiatrische Patienten vorhergesagt.
[c] Die Zeit bis zur Faktor-VIII-Aktivität wurde anhand eines populationspharmakokinetischen Modells für erwachsene Patienten vorhergesagt.
Maximum = 15 Minuten nach der Dosis im *Steady-State*; Talspiegel = Faktor-VIII-Aktivitätswert vor der Dosis im *Steady-State*; SD = Standardabweichung

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung ALTUVOCT 250 I.E., 500 I.E., 750 I.E., 1 000 I.E., 2 000 I.E., 3 000 I.E. und 4 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:

- eine Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Pulver und Chlorobutyl-Gummistopfen
- einen sterilen Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution
- eine Fertigspritze aus Glas mit 3 ml Lösungsmittel mit Bromobutyl-Gummi-Kolbenstopfen
- eine Kolbenstange
- ein steriles Infusionsset

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ALTUVOCT ist intravenös zu verabreichen, nachdem das Pulver mit dem in der Spritze enthaltenen Lösungsmittel rekonstituiert wurde. Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar und farblos bis schwach schillernd sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trübe ist oder Ablagerungen aufweist.

Es ist stets eine aseptische Technik anzuwenden.

Zusätzliche Informationen zur Rekonstitution

Nach der Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Injektionszubereitung mit dem Lösungsmittel aus der Fertigspritze wird ALTUVOCT mittels intravenöser Injektion verabreicht. Eine Packung ALTUVOCT enthält:



A. Durchstechflasche mit Pulver



B. 3 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze



C. Kolbenstange



D. Durchstechflaschen-Adapter



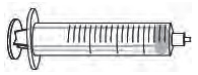
E. Infusionsset

Es werden zudem sterile Alkoholtupfer benötigt (F). Diese sind in der ALTUVOCT-Packung nicht enthalten.

Um die Lösung aus mehreren Durchstechflaschen in eine einzelne Spritze aufzuziehen, kann eine separate große Spritze (G) genutzt werden. Ist eine große Spritze nicht verfügbar, befolgen Sie die Schritte 6 bis 8, um die Lösung aus den einzelnen Spritzen zu verabreichen.



F Alkoholtupfer



G Große Spritze

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

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

Siehe Tabelle 8

Es wird empfohlen, ALTUVOCT sofort nach der Rekonstitution zu verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 9

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

Tabelle 8: Rekonstitution

1.	**Vorbereiten der Durchstechflasche**	
a.	**Entfernen Sie die Kappe der Durchstechflasche** Stellen Sie die Durchstechflasche mit Pulver (A) auf eine saubere, ebene Oberfläche und entfernen Sie die Kunststoffkappe.	
b.	**Reinigen Sie die Oberseite der Durchstechflasche** Reinigen Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer. Achten Sie nach der Reinigung darauf, dass die Oberseite der Durchstechflasche nicht mehr berührt wird bzw. mit anderen Gegenständen in Berührung kommt.	
c.	**Öffnen Sie die Packung mit dem Durchstechflaschen-Adapter** Ziehen Sie das Schutzpapier von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters (D) ab. **Berühren Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht und nehmen Sie ihn nicht aus der Packung.**	
d.	**Verbinden Sie den Durchstechflaschen-Adapter** Halten Sie die Packung mit dem Durchstechflaschen-Adapter gerade über die Durchstechflasche. Drücken Sie den Adapter fest nach unten, bis er einrastet. Der Dorn wird den Stopfen der Durchstechflasche durchdringen.	
2.	**Vorbereiten der Spritze**	
a.	**Verbinden Sie die Kolbenstange** Führen Sie die Kolbenstange (C) in die 3-ml-Spritze (B) ein. Drehen Sie die Kolbenstange im Uhrzeigersinn, bis sie fest im Spritzenkolben sitzt.	
b.	**Entfernen Sie die Spritzenkappe** Brechen Sie den oberen Teil der weißen 3-ml-Spritzenkappe an der Perforation ab und legen Sie die Kappe beiseite. ⚠ **Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder die Spritzenspitze.**	
3.	**Verbinden der Spritze mit der Durchstechflasche**	
a.	**Entfernen Sie die Schutzkappe des Durchstechflaschen-Adapters** Heben Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter ab und entsorgen Sie sie.	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

ALTUVOCT
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Fortsetzung der Tabelle

b. **Verbinden Sie die Spritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter**

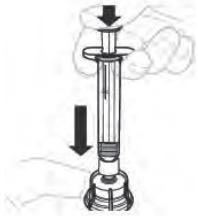
Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter am unteren Ende fest. Setzen Sie die Spitze der Spritze oben auf den Durchstechflaschen- Adapter. Drehen Sie die Spritze im Uhrzeigersinn, um sie zu befestigen.



4. Auflösen des Pulvers und Lösungsmittel

a. **Geben Sie Lösungsmittel zur Durchstechflasche**

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



b. **Lösen Sie das Pulver auf**

Schwenken Sie die Durchstechflasche mit dem Daumen auf der Kolbenstange vorsichtig, bis sich das Pulver gelöst hat.

Nicht schütteln.



c. **Überprüfen Sie die Lösung**

Überprüfen Sie die Lösung vor der Verabreichung. Sie sollte klar und farblos sein.

Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn sie trübe ist oder sichtbare Partikel enthält.

5. Bei Anwendung mehrerer Durchstechflaschen

Wenn für Ihre Dosis mehrere Durchstechflaschen benötigt werden, befolgen Sie die nachstehenden Schritte (5a und 5b), anderenfalls fahren Sie mit Schritt 6 fort.

a. **Wiederholen Sie die Schritte 1 bis 4**

Wiederholen Sie die Schritte 1 bis 4 für alle Durchstechflaschen, bis Sie ausreichend Lösung für Ihre Dosis zubereitet haben.

Entfernen Sie die 3-ml-Spritzen von den einzelnen Durchstechflaschen (siehe Schritt 6b) und lassen Sie die Lösung in den Durchstechflaschen.



b. **Verwenden Sie die große Spritze (G)**

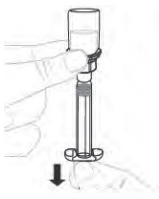
Setzen Sie die große Spritze (G) auf den Durchstechflaschen-Adapter für jede der einzelnen Durchstechflaschen (siehe Schritt 3b) und führen Sie Schritt 6 durch, um die Lösungen aus den einzelnen Durchstechflaschen in die große Spritze aufzunehmen, bis Sie die benötigte Dosis erreicht haben.



6. Aufziehen der Lösung in die Spritze

a. **Ziehen Sie die Lösung auf**

Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben. Ziehen Sie langsam die Kolbenstange herunter, bis die gesamte Lösung in die Spritze überführt wurde.



b. **Entfernen Sie die Spritze**

Entfernen Sie die Spritze von der Durchstechflasche, indem Sie den Durchstechflaschen-Adapter festhalten. Drehen Sie die Spritze zum Lösen gegen den Uhrzeigersinn.



7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/24/1824/001
EU/1/24/1824/002
EU/1/24/1824/003
EU/1/24/1824/004
EU/1/24/1824/005
EU/1/24/1824/006
EU/1/24/1824/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Juni 2024

10. STAND DER INFORMATION

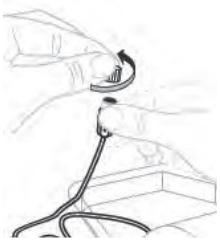
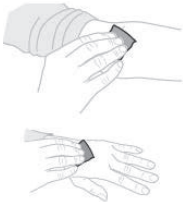
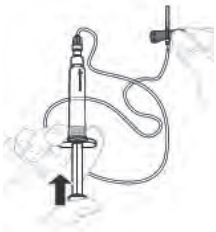
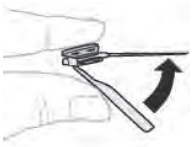
12/10/2026

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Tabelle 9: Verabreichung

7. Vorbereiten der Injektion	
a. **Entfernen Sie die Schlauchkappe** Öffnen Sie die Packung mit dem Infusionsset (E) (bei Beschädigung nicht verwenden). Entfernen Sie die Schlauchkappe. ⚠ **Berühren Sie nicht das offene Ende des Infusionsschlauchs.**	
b. **Verbinden Sie die Spritze** Schließen Sie die zubereitete Spritze durch Drehen im Uhrzeigersinn an das Ende des Infusionsschlauchs an.	
c. **Bereiten Sie die Injektionsstelle vor** Verwenden Sie bei Bedarf einen Stauschlauch (Tourniquet). Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer (F).	
d. **Entfernen Sie Luft aus der Spritze und dem Schlauch** Entfernen Sie Luft, indem Sie die Spritze mit der Spitze nach oben halten und vorsichtig auf die Kolbenstange drücken. Drücken Sie die Lösung nicht durch die Nadel. ⚠ **Das Injizieren von Luft in eine Vene kann gefährlich sein.**	
8. Injizieren der Lösung	
a. **Führen Sie die Nadel ein** Nehmen Sie die Schutzkappe von der Nadel ab. Führen Sie die Nadel in eine Vene ein und entfernen Sie ggf. das Tourniquet. ❗ Sie können ein Pflaster verwenden, um die Kunststoffflügel der Nadel an der Injektionsstelle zu fixieren, damit sich diese nicht bewegen.	
b. **Injizieren Sie die Lösung** Die zubereitete Lösung soll patientenindividuell über 1 bis 10 Minuten intravenös injiziert werden.	
9. Sicher entsorgen	
a. **Entfernen Sie die Nadel** Entfernen Sie die Nadel. Klappen Sie den Nadelschutz über die Nadel; er sollte einrasten.	
b. **Sichere Entsorgung** Stellen Sie sicher, dass alle gebrauchten Komponenten des mitgelieferten Sets (mit Ausnahme der Verpackung) sicher in einem Behälter für medizinische Abfälle entsorgt werden. ⚠ Die benutzten Materialien dürfen nicht wiederverwendet werden.	

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt