

▼ 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

Esperoct® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Esperoct® 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Esperoct® 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Esperoct® 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Esperoct® 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esperoct® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominell 500 I.E. Turoctocog alfa pegol*. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung etwa 125 I.E. Turoctocog alfa pegol.

Esperoct® 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominell 1000 I.E. Turoctocog alfa pegol*. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung etwa 250 I.E. Turoctocog alfa pegol.

Esperoct® 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominell 1500 I.E. Turoctocog alfa pegol*. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung etwa 375 I.E. Turoctocog alfa pegol.

Esperoct® 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominell 2000 I.E. Turoctocog alfa pegol*. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung etwa 500 I.E. Turoctocog alfa pegol.

Esperoct® 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominell 3000 I.E. Turoctocog alfa pegol*. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung etwa 750 I.E. Turoctocog alfa pegol.

Die Aktivität (I.E.) wird anhand des in der Europäischen Pharmakopöe beschriebenen chromogenen Tests bestimmt. Die spezifische Aktivität von Turoctocog alfa pegol beträgt etwa 9500 I.E./mg Protein.

Der Wirkstoff Turoctocog alfa pegol ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Turoctocog alfa* mit einem Polyethylenglycol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 40kDa.

*Humaner Faktor VIII, produziert unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen). Hergestellt ohne die Zugabe von Proteinen menschlichen oder tierischen Ursprungs in der Zellkultur, Aufreinigung, Konjugation oder Endformulierung von Esperoct®.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jede rekonstituierte Durchstechflasche enthält 30,5 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis gebrochen weiß.

Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

pH-Wert: 6,9.

Osmolalität: 590 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes begonnen werden.

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Esperoct® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

Behandlungsüberwachung

Im Behandlungsverlauf wird eine angemessene Kontrolle der Faktor-VIII-Aktivitätsspiegel empfohlen, um bei Bedarf Anpassungen des Dosierungsschemas von Esperoct® vornehmen zu können. Einzelne Patienten können unterschiedlich auf Faktor VIII ansprechen, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und inkrementellen Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere im Fall von großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Faktor-VIII-Substitutionstherapie durch Messung der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma erforderlich.

Die Faktor-VIII-Aktivität von Esperoct® lässt sich mit den herkömmlichen Faktor-VIII-Testmethoden, dem chromogenen Test und dem Einstufen-Test bestimmen.

Bei Anwendung eines in vitro Thromboplastinzeit (aPTT)-basierten Einstufen-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in den Blutproben der Patienten, können die Ergebnisse der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sowohl durch den Typ des aPTT-Reagenz als auch den im Test verwendeten Referenzstandard signifikant beeinträchtigt werden.

Bei der Verwendung eines Einstufen-Gerinnungstests sollten gewisse siliziumbasierte Reagenzien vermieden werden, da sie zu einer Unterbewertung führen. Außerdem können zwischen den Testergebnissen, die mittels eines aPTT-basierten Einstufen-Gerinnungstests und denen, die mittels des chromogenen Tests entsprechend Ph.Eur. erhalten wurden, signifikante Diskrepanzen auftreten. Dies ist insbesondere dann von

Bedeutung, wenn die Labore und/oder die im Test verwendeten Reagenzien geändert werden.

Dosierung

Die Dosis, das Dosierungsintervall und die Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung, dem angestrebten Faktor-VIII-Aktivitätsspiegel sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Konzentrationsstandards für Faktor-VIII-Produkte, in Internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf die normalen Spiegel im Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten pro dl (bezogen auf den aktuellen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter Humanplasma.

Bedarfsbehandlung und Behandlung von Blutungsepisoden

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) von Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht.

Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:

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

Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Richtlinien für die Dosierung von Esperoct® zur Bedarfsbehandlung und Behandlung von Blutungsepisoden sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Faktor-VIII-Aktivitätsspiegel im Plasma sollten stets am oder oberhalb des beschriebenen Plasmaspiegels liegen (in I.E. pro dl oder % des Normalwerts). Zur Behandlung von Blutungen kann eine Einzeldosis von maximal 75 I.E./kg Esperoct® und eine Gesamtdosis von maximal 200 I.E./kg/24 Stunden verabreicht werden.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Perioperatives Management

Die zu verabreichende Dosis und die Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe hängen vom Verfahren und der lokalen Praxis ab. Es kann eine Einzeldosis von maximal 75 I.E./kg Esperoct® und eine Gesamtdosis von maximal 200 I.E./kg/24 Stunden verabreicht werden.

Die Häufigkeit der Dosierung und die Dauer der Therapie sollten im Einzelfall stets auf Basis des individuellen klinischen Ansprechens angepasst werden.

Tabelle 2 enthält allgemeine Empfehlungen für die Dosierung von Esperoct® im perioperativen Management. Es sollte darauf geachtet werden, dass stets eine Faktor-VIII-Aktivität am oder oberhalb des Zielbereichs aufrecht erhalten wird.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Tabelle 1 Richtlinien für die Behandlung von Blutungsepisoden mit Esperoct®

Schweregrad der Blutung	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (I.E./dl oder % des Normalwerts) ^a	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)	Dauer der Therapie
Leicht Beginnende Häm- arthrosen, leichte Muskelblutungen oder geringfügige Blutungen im Mundbereich	20–40	12–24	Bis die Blutung gestoppt ist
Mittelschwer Umfangreichere Häm-arthrosen, Muskelblutungen, Hämatome	30–60	12–24	Bis die Blutung gestoppt ist
Schwere oder lebensbedrohliche Blutungen	60–100	8–24	Bis der Patient außer Gefahr ist

^a Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:
 Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) × erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) × 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl).

Tabelle 2 Richtlinien für die Dosierung von Esperoct® im perioperativen Management

Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl) ^a	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)	Dauer der Therapie
Kleinere Eingriffe Einschließlich Zahnextraktion	30–60	Innerhalb einer Stunde vor dem Eingriff Bei Bedarf nach 24 Stunden wiederholen	Einzeldosis oder wiederholte Injektionen alle 24 Stunden für mindestens einen Tag, bis Heilung eintritt
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Innerhalb einer Stunde vor der Operation, um eine Faktor-VIII-Aktivität im angestrebten Bereich zu erzielen Alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, um eine Faktor-VIII-Aktivität innerhalb des Zielbereichs zu erhalten	Injektionen nach Bedarf alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis eine adäquate Wundheilung erreicht wurde Um eine Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten, sollte eine Fortsetzung der Therapie für weitere 7 Tage erwogen werden

^a Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:
 Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) × erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) × 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl).

Prophylaxe

Die empfohlene Dosis beträgt 50 I.E. Esperoct® pro kg Körpergewicht alle 4 Tage.

Basierend auf den erzielten Faktor-VIII-Spiegeln und individueller Blutungsneigung können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosis für Jugendliche (12 Jahre und älter) ist dieselbe wie für Erwachsene. Bei Kindern unter 12 Jahren ist die Langzeitsicherheit bisher nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Esperoct® ist für die intravenöse Anwendung.

Esperoct® ist nach Rekonstitution des Pulvers mit 4 ml des mitgelieferten Lösungsmittels (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung) als intravenöse Injektion (über etwa 2 Minuten) zu verabreichen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein.

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 auf Esperoct® sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen, welche bei einigen Patienten allergische Reaktionen auslösen können. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifenden Atmens, Hypotonie sowie Anaphylaxie, aufgeklärt werden.

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

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, bleibt aber, auch wenn es nur gelegentlich auftritt, lebenslang bestehen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko für ein ungenügendes klinisches Ansprechen aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Beobachtungen und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel im Plasma nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Inhibitoren hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-bezogene Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche (12–18 Jahre).

Hinweise in Bezug auf sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält 30,5 mg Natrium pro rekonstituierte Durchstechflasche, entsprechend 1,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2,0 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanem Gerinnungsfaktor-VIII-(rDNS) mit anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor VIII wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. Da Hämophilie A nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII nur nach strenger Indikationsstellung während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (wie ein Angioödem, ein brennendes oder stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, pfeifendes Atmen) beobachtet, die sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln können.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterprotein mit damit verbundenen Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Esperoct®, behandelt werden, können sich neutralisierende

Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die bei 270 einzelnen Teilnehmern in fünf prospektiven, multizentrischen klinischen Studien an vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A (< 1% endogene Faktor-VIII-Aktivität) und ohne Inhibitoren in der Vorgeschichte beobachtet wurden, sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die in Tabelle 3 aufgeführten Kategorien unerwünschter Ereignisse entsprechen der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC und Ebene der bevorzugten Begriffe).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention beurteilt: 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).

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Faktor-VIII-Hemmkörper

Ein bestätigter Fall von Faktor-VIII-Hemmkörpern trat bei einem 18 Jahre alten, vorbehandelten Patienten während der prophylaktischen Behandlung mit Esperoct® auf. Der Patient hatte eine Intron-22-Inversion im Faktor-VIII-Gen und ein hohes Risiko Faktor-VIII-Hemmkörper zu entwickeln.

Im Vergleich zu anderen Faktor-VIII-Produkten gibt es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer Faktor-VIII-Hemmkörper-Entwicklung bei der Behandlung mit Esperoct®.

Antikörper gegen das Arzneimittel

Einhergehend mit dem bestätigten Fall von Faktor-VIII-Hemmkörpern (siehe *Faktor-VIII-Hemmkörper*) gab es einen Fall von anhaltenden Antikörpern gegen das Arzneimittel.

Nach der Verabreichung von Esperoct® hatten drei Patienten vorübergehend positive

Testergebnisse auf Antikörper gegen das Arzneimittel, es konnte aber kein Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen festgestellt werden.

Anti-PEG Antikörper

Zweiunddreißig Patienten hatten vor der Verabreichung von Esperoct® bereits vorhandene Anti-PEG-Antikörper. Zwanzig dieser 32 Patienten waren nach der Verabreichung von Esperoct® negativ für Anti-PEG-Antikörper. Elf Patienten entwickelten vorübergehende niedrigtitrige Anti-PEG-Antikörper. Es konnte kein Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen festgestellt werden.

Kinder und Jugendliche

Im Sicherheitsprofil wurde kein Unterschied zwischen vorbehandelten Jugendlichen (12–18 Jahre) 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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Turoctocog alfa pegol ist ein gereinigter rekombinanter humaner Faktor VIII (rFVIII) mit

Tabelle 3 Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten (PTPs)*

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Gelegentlich (PTPs)**
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag Erythem Pruritus	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle***	Häufig

* PTPs: Vorbehandelte Patienten.

** Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen Faktor-VIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten.

*** Die unter Reaktionen an der Injektionsstelle bevorzugten Begriffe: Reaktion an der Injektionsstelle, Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle, Reaktion an der Infusionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Gefäßpunktionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.

einem an das Protein gebundenen Polyethylenglycol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 40 kDa. Das PEG ist an das O-gebundene Glykan in der verkürzten B-Domäne von rFVIII (Turoctocog alfa) gebunden. Der Wirkmechanismus von Turoctocog alfa pegol basiert darauf, den mangelnden oder fehlenden Faktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A zu ersetzen.

Wenn Turoctocog alfa pegol am Ort der Verletzung durch Thrombin aktiviert wird, werden die B-Domäne, die den PEG-Bestandteil und den Bereich a3 enthält, abgespalten. Dies erzeugt aktivierten rekombinanten Faktor VIII (rFVIIIa), der mit der Struktur von nativem Faktor VIIIa vergleichbar ist.

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII injiziert, bindet dieser an den von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie A ist eine angeborene, geschlechtsgebundene Störung der Blutgerinnung, die durch erniedrigte Faktor VIII:C-Spiegel bedingt wird, und führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines durch Verletzung oder Operation hervorgerufenen Traumas. Durch die Faktor-VIII-Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch der Faktor-Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.

Klinische Wirksamkeit bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden

Die klinische Wirksamkeit von Esperoct® zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen wurde in fünf prospektiven, multizentrischen klinischen Studien an 270 vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A untersucht.

Prophylaxe bei Erwachsenen/Jugendlichen

Die Wirksamkeit von Esperoct® bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen wurde in einer unverblindeten, nicht kontrollierten Studie an jugendlichen und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A im Alter von mindestens 12 Jahren untersucht. Die prophylaktische Wirkung von Esperoct® wurde an 175 Patienten bei einer Dosierung von 50 I.E. pro kg Körpergewicht alle 4 Tage oder alle 3–4 Tage (zweimal wöchentlich) demonstriert. Die mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) lag bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Esperoct® erhielten, bei 1,18 (Interquartilsabstand IQR: 0,00; 4,25), während die spontane ABR bei 0,00 (IQR: 0,00; 1,82) lag, die traumatische ABR 0,00 (IQR: 0,00; 1,74) betrug und die Gelenk-ABR bei 0,85 (IQR: 0,00; 2,84) lag. Schließt man Imputationen ein, (wobei fehlende Daten für ausgeschiedene Patienten mit einem Ersatzwert ersetzt werden), beträgt die geschätzte mittlere ABR für alle Blutungen 3,70

(95 % KI: 2,94; 4,66). Von den 175 Erwachsenen/Jugendlichen, welche die Prophylaxe erhielten, traten bei 70 Patienten (40 %) keine Blutungen auf. Der mittlere jährliche Verbrauch für Prophylaxe betrug 4641 I.E./kg.

Es ist zu beachten, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) zwischen unterschiedlichen Faktorkonzentrationen und zwischen unterschiedlichen Studien nicht vergleichbar ist.

Erwachsene/Jugendliche, die eine niedrige Blutungsrate von 0–2 Blutungsepisoden in den letzten 6 Monaten hatten und mindestens 50 Dosen Esperoct® erhalten hatten, bekamen die Möglichkeit, zur Prophylaxebehandlung alle 7 Tage (75 I.E./kg alle 7 Tage) oder alle 4 Tage (50 I.E./kg alle 4 Tage) randomisiert zu werden. Insgesamt 55 der 120 geeigneten Patienten entschieden sich für die Randomisierung (17 zum Dosierungsschema alle 4 Tage und 38 zum Dosierungsschema 75 I.E. alle 7 Tage). Die ABR für randomisierte Patienten betrug 1,77 (0,59; 5,32) für die Behandlung alle 4 Tage und 3,57 (2,13; 6,00) für die einmal wöchentliche Prophylaxe. Neun dieser Patienten kehrten während der randomisierten Studienphase wieder zur Prophylaxe alle 4 Tage zurück. Insgesamt, einschließlich aller Erweiterungsteile, kehrten 31 von 61 Patienten von einer Prophylaxe alle 7 Tage zu einer Behandlung alle 4 Tage zurück.

Prophylaxe bei Kindern (unter 12 Jahren)

Die Anwendung von Esperoct® ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Esperoct® zur Prophylaxebehandlung von Blutungen wurde in einer unverblindeten, einarmigen, nicht kontrollierten Studie an 68 Kindern unter 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die prophylaktische Wirkung von Esperoct® wurde bei einer Dosierung von 60 I.E. pro kg Körpergewicht (50–75 I.E./kg) zweimal wöchentlich demonstriert. Die mediane und geschätzte mittlere annualisierte Blutungsrate lag bei Kindern unter 12 Jahren, die Esperoct® zweimal wöchentlich erhielten, bei 1,95 und 2,13 (95 % KI: 1,48; 3,06), während die spontane ABR 0,00 und 0,58 (95 % KI: 0,24; 1,40) betrug, die traumatische ABR 0,00 und 1,52 (95 % KI: 1,07; 2,17) war und die Gelenk-ABR 0,00 und 1,03 (95 % KI: 0,59; 1,81) betrug. Von den 68 Kindern unter 12 Jahren, welche die Prophylaxe erhielten, traten bei 29 (42,6 %) keine Blutungen auf.

Der mittlere jährliche Verbrauch für Prophylaxe betrug 6475 I.E./kg.

Klinische Wirksamkeit von Esperoct® bei der Behandlung von Blutungsepisoden und während der Bedarfsbehandlung

Die Wirksamkeit von Esperoct® bei der Behandlung von Blutungsepisoden wurde über alle Altersgruppen hinweg demonstriert. Die überwiegende Mehrzahl der mit Esperoct® behandelten Blutungen hatten einen leichten bis mittelschweren Schweregrad.

Die Gesamterfolgsrate für die Blutungsbehandlung lag bei 87,7 %, und 94,4 % aller

Blutungen konnten mit 1–2 Injektionen gestoppt werden.

Bei 12 Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden 1.126 Blutungen bei Patienten behandelt, die eine Bedarfsbehandlung erhielten, wobei die durchschnittliche Dosis bei 38,1 I.E./kg mit einem mittleren jährlichen Verbrauch von 1457 I.E./kg lag. Von den insgesamt 1.126 Blutungen konnten 86,9 % effektiv mit 1 Injektion und 96,8 % effektiv mit 1–2 Injektionen Esperoct® behandelt werden.

Klinische Wirksamkeit von Esperoct® bei größeren chirurgischen Eingriffen

Mit einer Erfolgsrate von 95,6 % wurde die Hämostase bei größeren chirurgischen Eingriffen bei allen durchgeführten größeren chirurgischen Eingriffen mit Esperoct® effektiv aufrecht erhalten (bei 43 von 45 wurde die Wirkung mit „hervorragend“ oder „gut“ bewertet).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Insgesamt wurden 129 pharmakokinetische (PK) Profile von Einzeldosen an Esperoct® bei 86 Patienten evaluiert (einschließlich 24 Kinder im Alter von 0 bis 12 Jahren).

Alle pharmakokinetischen Studien mit Esperoct® wurden bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII < 1 %) durchgeführt. Die Patienten erhielten eine Einzeldosis von 50 I.E./kg und die Blutproben wurden vor der Verabreichung sowie zu mehreren Zeitpunkten bis 96 Stunden nach der Verabreichung abgenommen.

Die Halbwertszeit von Esperoct® bei Erwachsenen war gegenüber nicht modifizierten Faktor-VIII-Produkten 1,6-mal länger.

Pharmakokinetische Parameter

Insgesamt wurden 108 pharmakokinetische Profile von Einzeldosen an Esperoct® mit 50 I.E./kg bei 69 Patienten evaluiert. Die pharmakokinetischen Parameter einer Einzeldosis waren zwischen jüngeren Kindern (0 bis unter 6 Jahre) und älteren Kindern (6 bis unter 12 Jahre) sowie zwischen Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) und Erwachsenen (18 Jahre und älter) vergleichbar.

Wie erwartet, schien die Incremental Recovery geringer zu sein, während die an das Körpergewicht angepasste Clearance bei Kindern höher zu sein schien als bei Erwachsenen und Jugendlichen. Insgesamt wurde mit steigendem Alter die Tendenz zu einer höheren Incremental Recovery und einer verminderten Clearance (ml/h/kg) beobachtet. Das entspricht auch einem höheren Verteilungsvolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei Kindern gegenüber Erwachsenen (Tabelle 4).

Die nach 28 Wochen prophylaktischer Behandlung ermittelten pharmakokinetischen Parameter einer Einzeldosis mit Esperoct® waren konsistent mit den anfänglichen pharmakokinetischen Parametern.

Die pharmakokinetischen Parameter einer Einzeldosis mit Esperoct® sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Anwendung von Esperoct® ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht indiziert.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

Tabelle 4 Pharmakokinetische Parameter einer Einzeldosis Esperoct® 50 I.E./kg bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nach Alter, ermittelt mit dem chromogenen Test (geometrisches Mittel [VK %])

PK-Parameter N = Anz. der Patienten	0 bis unter 6 Jahre N = 13	6 bis unter 12 Jahre N = 11	12 bis unter 18 Jahre N = 3	18 Jahre und älter N = 42
Anzahl der Profile	13	11	5	79
IR (I.E./dl) pro (I.E./kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Maximale Faktor-VIII-Aktivität (I.E./dl) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (Stunden)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC _{inf} (I.E.*h/dl)	2147 (47)	2503 (42)	3100 (44)	3686 (35)
CL (ml/h/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
V _{ss} (ml/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
MRT (Stunden)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Abkürzungen: AUC = Fläche unter der Faktor VIII-Aktivität-Zeit-Kurve; t_{1/2} = terminale Halbwertszeit; MRT = Mittlere Verweildauer; CL = Clearance; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady-State; IR = Incremental Recovery.

^a Die Incremental Recovery und Faktor VIII wurden bei Patienten ab 12 Jahren 30 Minuten nach der Dosierung untersucht und bei Kindern unter 12 Jahren 60 Minuten nach der Dosierung (erste Probe).

^b Berechnung basiert auf 67 Profilen.

Bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter betragen die mittleren Faktor-VIII-Talplasmaaktivitätsspiegel im Steady State unter der prophylaktischen Behandlung mit Esperoct® bei einer Dosierung mit 50 I.E./kg alle 4 Tage 3,0 I.E./dl (95 % KI: 2,6; 3,4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

- Natriumchlorid
- L-Histidin
- Sucrose
- Polysorbat 80
- L-Methionin
- Calciumchlorid-Dihydrat
- Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
- Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

Lösungsmittel

- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder mit anderen Injektionslösungen als dem mitgelieferten Natriumchlorid-Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Das rekonstituierte Produkt darf nicht mit anderen Arzneimitteln im gleichen Schlauch oder Behältnis verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche (vor Rekonstitution):

30 Monate bei Aufbewahrung in einem Kühlschrank (2 °C–8 °C).

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit kann das Produkt gelagert werden:

- bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) einmalig bis zu 12 Monate
- oder**
- über Raumtemperatur (> 30 °C bis zu 40 °C) einmalig bis zu 3 Monate.

Sobald das Produkt außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde, darf es nicht wieder zur Aufbewahrung in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Vermerken Sie den Beginn der Lagerung außerhalb des Kühlschranks und die Lagertemperatur auf der auf dem Umkarton zur Verfügung gestellten freien Fläche.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde gezeigt für:

- 24 Stunden bei Aufbewahrung in einem Kühlschrank (2 °C–8 °C) oder
- 4 Stunden bei ≤ 30 °C oder
- 1 Stunde zwischen > 30 °C und 40 °C, nur wenn das Produkt vor der Rekonstitution für nicht länger als 3 Monate über Raumtemperatur (> 30 °C bis zu 40 °C) aufbewahrt wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort nach Rekonstitution verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung der Anwender und sollten eine wie oben angegebene Aufbewahrung normalerweise nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution ist unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen erfolgt.

Die rekonstituierte Lösung muss in der Durchstechflasche aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

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

Hinweise zur Lagerung bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) oder bis zu 40 °C und Aufbe-

wahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung Esperoct® enthält:

- 1 Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Pulver, verschlossen mit einem Gummistopfen aus Chlorobutyl, ein Aluminiumsiegel mit einem Schnapdeckel aus Plastik.
- 1 sterilen Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution
- 1 Fertigspritze mit 4 ml Lösungsmittel und Rücklaufsperr (Polypropylen), einem Gummikolben (Bromobutyl) und einer Spitzenkappe aus Gummi (Bromobutyl).
- 1 Kolbenstange (Polypropylen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Esperoct® ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung eine klare und farblose Flüssigkeit frei von sichtbaren Partikeln. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor Verabreichung optisch auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Packungsbeilage.

Die Injektion sollte über etwa 2 Minuten erfolgen und sich nach dem Befinden des Patienten richten.

Darüber hinaus werden ein Infusionsset (Butterfly-Flügelkanüle mit Schlauch), sterile Alkoholtupfer, Mulltupfer und Pflaster benötigt. Dieses Zubehör ist nicht in der Esperoct® Packung enthalten.

Achten Sie stets auf eine sterile Arbeitsweise.

Entsorgung

Entsorgen Sie nach der Injektion die Spritze mit dem Infusionsset und die Durchstech-

flasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter auf sichere Weise.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/19/1374/001
EU/1/19/1374/002
EU/1/19/1374/003
EU/1/19/1374/004
EU/1/19/1374/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

08/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt