

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

ALTUVOCT

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Efanesoctocog alfa (humaner Gerinnungsfaktor VIII [rDNA])

Efanesoctocog alfa ist ein Protein, das aus 2829 Aminosäuren besteht. Es wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer humanen embryonalen Nierenzelllinie (HEK-Zellen) hergestellt, die umfassend charakterisiert wurde.

Hilfsstoffe

Pulver: Saccharose, Calciumchlorid-Dihydrat, Histidin, Argininhydrochlorid, Polysorbat 80

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

1 Durchstechflasche ALTUVOCT Pulver enthält:

Dosisstärke	Nomineller Gehalt an Efanesoctocog alfa	Ungefähre Konzentration von Efanesoctocog alfa nach der Rekonstitution [pro ml]
250 I.E.	250 I.E.	83 I.E.
500 I.E.	500 I.E.	167 I.E.
750 I.E.	750 I.E.	250 I.E.
1000 I.E.	1000 I.E.	333 I.E.
2000 I.E.	2000 I.E.	667 I.E.
3000 I.E.	3000 I.E.	1000 I.E.
4000 I.E.	4000 I.E.	1333 I.E.

Pulver: Lyophilisiertes, weisses bis beigefarbenes Pulver bzw. lyophilisierter, weisser bis cremefarbener Kuchen.

Lösungsmittel: Klare, farblose Lösung.

Die Potenz von ALTUVOCT wird anhand eines einstufigen Gerinnungstests auf Grundlage der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) unter Verwendung des Actin-FSL-Reagenz bestimmt. In-vitro- und In-vivo-Analysen haben gezeigt, dass sich die Potenz durch den aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstest angemessen zuordnen liess. Dies wurde durch Daten während der klinischen Entwicklung bestätigt. Die Faktor-VIII-Aktivität von ALTUVOCT wird durch den chromogenen Assay und den aPTT-Assay unter Verwendung des Actin-FS-Reagenz um etwa das 2,5-Fache überschätzt.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

ALTUVOCT ist indiziert für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel).

ALTUVOCT kann in allen Altersgruppen angewendet werden.

Dosierung/Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Hämophiliebehandlung erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Nach einer entsprechenden Schulung zur korrekten Injektionstechnik (siehe „Zusätzliche Information zur Rekonstitution“ und Packungsbeilage) kann ALTUVOCT vom Patienten selbst oder von der Betreuungsperson des Patienten injiziert werden, wenn der Arzt bzw. die Ärztin dies für angemessen hält.

Um die Rückverfolgbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sicherzustellen, wird empfohlen, Handelsname und Chargennummer bei jeder Behandlung zu dokumentieren.

Therapieüberwachung

Das Ansprechen einzelner Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich in unterschiedlichen Halbwertszeiten und verschiedenen Recoveries zeigt. Die auf dem Körpergewicht basierenden 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 Operationen oder lebensbedrohlichen Blutungen ist eine Bestimmung des Faktor-VIII-Spiegels erforderlich, um die Dosierung und Häufigkeit von wiederholten Injektionen festzulegen.

Wird zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in Blutproben des Patienten ein einstufiger *In-vitro*-Gerinnungstest auf Basis der Thromboplastinzeit (aPTT) verwendet, so können die Ergebnisse der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sowohl von der Art des aPTT-Reagenz als auch von dem im Test verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Ferner kann es zu erheblichen Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen des aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstests und des chromogenen Assays nach Europäischem Arzneibuch (Ph. Eur.) kommen. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

Es wird empfohlen, einen validierten einstufigen Gerinnungstest zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität von ALTUVOCT im Plasma zu verwenden. Während der klinischen Entwicklung wurde ein einstufiger 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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). 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 einstufigen Gerinnungstest etwa 2,5-fach höher ist und bei Verwendung von SynthASil 30 % niedriger ausfällt.

Dosierung

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

Die Anzahl der anzuwendenden Einheiten des Faktors VIII wird in Internationalen Einheiten (I.E.) auf Basis des derzeitigen WHO-Konzentrationsstandards für Faktor-VIII-Präparate angegeben. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder bevorzugt in Internationalen Einheiten (bezogen auf den Internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) ausgedrückt.

Eine I.E. der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem ml normalem menschlichem Plasma.

Für die Dosis von 50 I.E. Faktor VIII/kg Körpergewicht wird die erwartete In-vivo-Plasma-Recovery des Faktor-VIII-Spiegels, ausgedrückt als I.E./dl (oder % des Normalwerts), anhand folgender Formel geschätzt:

Geschätzte Faktor-VIII-Zunahme (I.E./dl oder % des Normalwerts) = 50 I.E./kg x 2 (I.E./dl pro I.E./kg)

Bedarfsbehandlung

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

Tabelle 1: Richtlinien für die Dosierung von ALTUVOCT zur Behandlung von Blutungsepisoden und bei chirurgischen Eingriffen

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Empfohlene Dosierung	Zusätzliche Informationen
<u>Blutung</u> Frühe Hämarthrosen, Muskelblutungen oder orale Blutungen	Einzelndosis von 50 I.E./kg	Bei leichten und mittelschweren Blutungsepisoden, die innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach einer prophylaktischen Dosis auftreten, kann eine niedrigere Dosis von 30 I.E./kg verwendet werden. Es kann eine zusätzliche Dosis von 30 oder 50 I.E./kg nach 2 bis 3 Tagen in Betracht gezogen werden.
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	Einzelndosis von 50 I.E./kg	Zusätzliche Dosen von 30 oder 50 I.E./kg alle 2 bis 3 Tage können in Betracht gezogen werden, bis die Blutung gestillt ist.
Lebensbedrohende Blutungen	Einzelndosis von 50 I.E./kg	Zusätzliche Dosen von 30 oder 50 I.E./kg alle 2 bis 3 Tage können verabreicht werden, bis die Blutung unter Kontrolle ist.
<u>Chirurgische Eingriffe</u> Kleinere Eingriffe einschliesslich Zahnextraktion	Einzelndosis von 50 I.E./kg	Es kann eine zusätzliche Dosis von 30 oder 50 I.E./kg nach 2 bis 3 Tagen in Betracht gezogen werden.
<u>Grössere chirurgische Eingriffe</u>	Einzelndosis 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.

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

Prophylaxe

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

Spezielle Dosierungsanweisungen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Dosierungsempfehlungen sind dieselben wie bei Erwachsenen.

Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Rubriken «Unerwünschte Wirkungen», «Eigenschaften/Wirkungen» und «Pharmakokinetik» näher erläutert.

Art der Anwendung

ALTUVOCT ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Die vollständige ALTUVOCT Dosis sollte, abhängig vom Befinden des Patienten, über 1 bis 10 Minuten intravenös injiziert werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe «Hinweise für die Handhabung».

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Überempfindlichkeit

Bei der Anwendung von ALTUVOCT sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und sich an ihren Arzt zu wenden, falls Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Die Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschliesslich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden.

Im Fall eines Schocks sollte die medizinische Standardtherapie zur Schockbehandlung eingeleitet werden.

Inhibitoren

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Bei diesen Inhibitoren handelt es sich in der Regel um IgG-Immunglobuline, die gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtet sind und mittels eines modifizierten Assays in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma quantifiziert werden. Das Risiko der Bildung von Inhibitoren korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Exposition gegenüber Faktor VIII. Dieses Risiko ist in den ersten 50 Tagen der Exposition am höchsten, setzt sich jedoch während des gesamten Lebens fort, obwohl es nur gelegentlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens darstellen als solche mit hohem Titer.

Grundsätzlich sollten alle Patienten, die mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt werden, durch angemessene klinische Untersuchungen und Laboranalysen sorgfältig auf die Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn die erwartete Faktor-VIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht wird oder wenn Blutungen nicht mit einer geeigneten Dosis gestillt werden können, sollte ein Test auf Faktor-VIII-Inhibitoren erfolgen. Bei Patienten mit hohen Inhibitor-Spiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, weshalb andere Therapieoptionen erwogen werden sollten. Die Behandlung dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung von Hämophilie und Faktor-VIII-Inhibitoren haben.

Überwachung der Labortests

Bei Verwendung des chromogenen Tests oder des einstufigen Gerinnungstests mit Actin-FS-Reagenz ist das Ergebnis durch 2,5 zu teilen, um die Faktor-VIII-Aktivität des Patienten zu ermitteln (siehe „Dosierung/Anwendung“). 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 vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheterbedingte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von ZVK-assoziierten Komplikationen einschliesslich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombosen an der Einstichstelle des Katheters berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen gelten gleichermaßen für Erwachsene und Kinder.

Interaktionen

Es wurden keine Interaktionen von ALTUVOCT mit anderen Arzneimitteln gemeldet.

Es wurden keine Studien zu Arzneimittelinteraktionen durchgeführt.

Schwangerschaft, Stillzeit

Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Faktor VIII durchgeführt. Da Hämophilie A bei Frauen nur selten auftritt, liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit nur angewendet werden, wenn dies eindeutig angezeigt ist.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

ALTUVOCT hat keinen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurde selten über Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen berichtet (u. a. Angioödem, brennendes und stechendes Gefühl an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Krabbeln, Erbrechen, Giemen), die sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschliesslich Schock) entwickeln können.

Bei Patienten mit Hämophilie A, welche mit Faktor VIII, einschliesslich ALTUVOCT behandelt werden, kann es zur Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) kommen (siehe „Eigenschaften/Wirkungen“ – „Immunogenität“). Falls es zur Entwicklung solcher Inhibitoren kommt, äussert sich dies in einem unzureichenden klinischen Ansprechen. In solchen Fällen sollte ein spezialisiertes Hämophiliezentrum kontaktiert werden.

Tabellarische Liste der unerwünschten Wirkungen

Die nachfolgende Tabelle 2 entspricht den Systemorganklassen gemäss MedDRA (Systemorganklassen [SOC] und bevorzugte Begriffe). Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen basiert auf klinischen Phase-III-Studien in 277 vorbehandelten Patienten (Previously Treated Patients; PTPs) mit schwerer Hämophilie A, darunter 161 (58,2 %) Erwachsene (18 Jahre und älter), 37 (13,4 %) Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) und 79 (28,5 %) Kinder unter 12 Jahren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Adverse Drug Reactions; ADRs), die in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst sind, wurden bei 111 (40,1 %) der 277 Patienten gemeldet, die mit einer Routineprophylaxe oder einer Bedarfstherapie behandelt wurden.

Die Häufigkeiten sind gemäss folgender Konvention geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen von ALTUVOCT in klinischen Studien

Systemorganklasse gemäss MedDRA	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ¹	Sehr häufig (15,9 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ekzem	Häufig
	Ausschlag ²	Häufig
	Urtikaria ³	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig (16,6 %)
	Schmerz in einer Extremität	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
	Reaktionen an der Injektionsstelle ⁴	Gelegentlich

¹ Kopfschmerzen, einschliesslich Migräne.

² Ausschlag, einschliesslich makulo-papulösen Ausschlag.

³ Urtikaria, einschliesslich Lichen urticatus.

⁴ Reaktionen an der Injektionsstelle, einschliesslich Hämatom an der Injektionsstelle und Dermatitis an der Injektionsstelle.

Pädiatrische Population

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen wurden keine altersspezifischen Unterschiede zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten beobachtet.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung von humanem Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA) gemeldet.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

B02BD02

Wirkungsmechanismus

Efanesoctocog alfa ist eine Faktor-VIII-Substitutionstherapie. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für den aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt anschliessend Fibrinogen in Fibrin um und es kann sich ein Blutgerinnsel bilden. Hämophilie A ist eine X-chromosomal vererbte Blutgerinnungsstörung, die durch einen niedrigen Spiegel des funktionellen Faktors VIII:C bedingt ist. Sie führt zu Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder

infolge eines unfallbedingten oder chirurgischen Traumas. Durch Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Spiegel im Plasma angehoben, wodurch der Faktor-Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.

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

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

ALTUVOCT ist ein FVIII-Protein, das so konzipiert ist, dass es nicht an endogenen von-Willebrand-Faktor (vWF) bindet und so die durch FVIII/vWF-Interaktionen begrenzte Halbwertszeit überwindet. Die D'D3-Domäne von vWF ist die Region, die mit FVIII interagiert. Das Anhängen der D'D3-Domäne des vWF an ein rFVIII-Fc-Fusionsprotein bietet Schutz und Stabilität für FVIII und verhindert die Interaktion von FVIII mit endogenem vWF, wodurch die durch vWF-Clearance bedingte Begrenzung der Halbwertszeit von FVIII überwunden wird.

Die Fc-Region des humanen Immunglobulins G1 (IgG1) bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn). FcRn ist Teil eines natürlichen Stoffwechselwegs, der den lysosomalen Abbau von Immunglobulinen verzögert, indem er sie wieder in den Kreislauf zurückführt und so die Plasmahalbwertszeit des Fusionsproteins verlängert.

ALTUVOCT enthält 2 XTEN[®]-Polypeptide, die die Pharmakokinetik (PK) weiter verbessern. In ALTUVOCT ist die natürliche FVIII-B-Domäne (mit Ausnahme von 5 Aminosäuren) durch das erste XTEN-Polypeptid ersetzt, das zwischen den FVIII-Aminosäureresten N745 und E 1649 eingefügt ist. Das zweite XTEN befindet sich zwischen D'D3-Domäne und Fc.

Pharmakodynamik

Siehe «Wirkungsmechanismus».

Klinische Wirksamkeit

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von ALTUVOCT wurden in zwei multizentrischen, prospektiven, offenen klinischen Studien (eine Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen [XTEND-1] sowie eine pädiatrische Studie mit Kindern < 12 Jahren [XTEND-Kids]) bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A (< 1 % endogene FVIII-Aktivität oder eine dokumentierte genetische Mutation, die mit schwerer Hämophilie A vereinbar ist) untersucht. Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von ALTUVOCT wird zudem im Rahmen einer Langzeitstudie beurteilt.

In allen Studien wurde die Wirksamkeit einer Routineprophylaxe mit einer wöchentlichen Dosis von 50 I.E./kg untersucht und die hämostatische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden sowie bei der perioperativen Behandlung von Patienten ermittelt, die sich einer grösseren oder kleineren Operation unterzogen haben. Ausserdem wurde die Wirksamkeit der ALTUVOCT-Prophylaxe im Vergleich zu einer vorherigen prophylaktischen Faktor-VIII-Behandlung auch bei Probanden untersucht, die vor der Teilnahme an der XTEND-1-Studie an einer prospektiven Beobachtungsstudie (OBS16221) teilgenommen hatten.

Klinische Wirksamkeit während der Routineprophylaxe bei Erwachsenen / Jugendlichen

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

Die Wirksamkeit von wöchentlich verabreichten 50 I.E./kg ALTUVOCT als Routineprophylaxe wurde durch Schätzung der mittleren annualisierten Blutungsrate (ABR) (Tabelle 3) beurteilt sowie durch den Vergleich der ABR während der Prophylaxe in der Studie mit der ABR während der Faktor-VIII-Prophylaxe vor der Studie (Tabelle 4). Insgesamt 133 Erwachsene und Jugendliche, die vor Aufnahme in die Studie eine Faktor-VIII-Prophylaxe erhalten hatten, erhielten 52 Wochen lang ALTUVOCT als Routineprophylaxe in einer Dosis von 50 I.E./kg einmal wöchentlich (Studienarm A). Weitere 26 Patienten, die vor der Studie bei Blutungsepisoden (Bedarfsbehandlung) mit Faktor VIII behandelt wurden, wurden 26 Wochen lang bei Blutungsepisoden (Bedarfsbehandlung) mit ALTUVOCT in Dosen von 50 I.E./kg behandelt, gefolgt von einer 26-wöchigen Routineprophylaxe mit einer Dosis von 50 I.E./kg einmal wöchentlich (Studienarm B). Insgesamt absolvierten in Studienarm A 115 Patienten mindestens 50 Expositionstage und in Studienarm B 17 Patienten mindestens 25 Expositionstage der Routineprophylaxe.

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

Endpunkt ¹	Studienarm A Prophylaxe ²	Studienarm B Bedarfsbehandlung ³	Studienarm B Prophylaxe ³
	N = 133	N = 26	N = 26
Blutungen			
Mittlere ABR (95%-KI) ⁴	0,7 (0,5; 1,0)	21,4 (18,8; 24,4)	0,7 (0,3; 1,5)
Mediane ABR (IQR)	0,0 (0,0; 1,04)	21,1 (15,1; 27,1)	0,0 (0,0; 0,0)
% Patienten ohne Blutungen	64,7	0	76,9
Spontane Blutungen			
Mittlere ABR (95%-KI) ⁴	0,3 (0,2; 0,4)	15,8 (12,3; 20,43)	0,4 (0,2; 1,2)
Mediane ABR (IQR)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (8,64; 23,8)	0,0 (0,0; 0,0)
% Patienten ohne Blutungen	80,5	3,8	84,6

Gelenkblutungen			
Mittlere ABR (95%-KI) ⁴	0,5 (0,4; 0,7)	17,5 (14,9; 20,5)	0,62 (0,3; 1,5)
Mediane ABR (IQR)	0,0 (0,0; 1,0)	18,4 (10,8; 23,9)	0,00 (0,0; 0,0)
% Patienten ohne Blutungen	72,2	0	80,8

¹ Alle Analysen der Blutungsendpunkte basieren auf behandelten Blutungen.

² Patienten, die einer ALTUVOCT-Prophylaxe über 52 Wochen zugewiesen wurden.

³ Patienten, die einer ALTUVOCT-Behandlung über 26 Wochen zugewiesen wurden.

⁴ Basierend auf einem negativen Binomialmodell.

ABR = annualisierte Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; IQR = Interquartilsbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil.

Ein Intra-Subjekt-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).

Tabelle 4: Intra-Subjekt-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	ALTUVOCT-Prophylaxe während der Studie 50 I.E./kg QW (N = 78)	Standardbehandlung vor der Studie Faktor-VIII-Prophylaxe ² (N = 78)
Medianer Beobachtungszeitraum (Wochen) (IQR)	50,1 (49,1; 51,2)	50,2 (43,9; 52,1)
Blutungen		
Mittlere ABR (95%-KI) ¹	0,7 (0,4; 1,1)	3,0 (2,0; 4,4)
% Reduktion (95%-KI)	77 (58; 87)	
p-Wert	< 0,0001	
% Patienten ohne Blutungen	64,1	42,3
Mediane ABR (IQR)	0,0 (0,0; 1,0)	1,1 (0,0; 3,7)

¹ Basierend auf einem negativen Binomialmodell.

² Prospektive Beobachtungsstudie (OBS16221).

ABR = annualisierte Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; IQR = Interquartilsbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil.

Ein Intra-Subjekt-Vergleich (N=26) der ABR während der ersten 26 Wochen der ALTUVOCT-Bedarfsbehandlung mit der ABR in den folgenden 26 Wochen der wöchentlichen ALTUVOCT-Prophylaxe (Studienarm B) zeigte eine klinisch bedeutsame Reduktion der Blutungen von 97 % bei der wöchentlichen Prophylaxe und eine Zunahme der Patienten, bei denen keine Blutungen auftraten, von 0 auf 76,9 %.

Routineprophylaxe: Gelenkgesundheit

Alle Patienten mit Zielgelenken zu Studienbeginn (definiert als ≥ 3 spontane Blutungsepisoden in einem grösseren Gelenk, die in einem zusammenhängenden Zeitraum von 6 Monaten auftraten) erreichten unter einer 12-monatigen prophylaktischen Behandlung mit ALTUVOCT eine Rückbildung aller Zielgelenke (45/45, 100 %; definiert als ≤ 2 Blutungsepisoden im Zielgelenk in 12 Monaten).

Wirksamkeit bei der Blutungskontrolle

In der Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen (XTEND-1) wurden insgesamt 362 Blutungsepisoden mit ALTUVOCT behandelt, die meisten davon während der Bedarfsbehandlung in Studienarm B. Die Mehrzahl der Blutungsepisoden betraf die Gelenke. Das Ansprechen auf die erste Injektion wurde von den Patienten mindestens 8 Stunden nach der Behandlung beurteilt. Zur Beurteilung des Ansprechens wurde eine 4-Punkte-Skala mit ausgezeichnetem, gutem, mässigem und keinem Ansprechen verwendet.

Bei 96,7 % aller Blutungsepisoden konnten die Blutungen mit einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg ALTUVOCT gestoppt werden. Die mediane (Q1; Q3) Gesamtdosis, die zur Behandlung einer Blutungsepisode erforderlich war, betrug 50,9 I.E./kg (50,0; 51,9). Die Wirksamkeit bei 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.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei der Blutungskontrolle bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren

Anzahl der Blutungsepisoden		(n = 362)
Anzahl der Injektionen zur Behandlung der Blutungsepisode, 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 evaluierbaren 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

Grössere Operationen

Die perioperative Hämostase wurde bei 49 grösseren Operationen bei 41 Patienten (32 Erwachsene und 9 Jugendliche und Kinder) in Phase-III-Studien untersucht. Von den 49 grösseren Operationen erforderten 48 eine einzige präoperative Dosis, um die Hämostase während der Operation aufrechtzuerhalten. Bei einer grösseren Operation während der Routineprophylaxe wurde am Tag der Operation und/oder am Tag vor der Operation keine präoperative Ladedosis 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 Tag 14 nach der Operation) betragen 171,85 (51,97) I.E./kg bzw. 3,9 (1,4).

Zur klinischen Evaluierung des hämostatischen Ansprechens während einer grösseren Operation wurde eine 4-Punkte-Skala mit den Kategorien ausgezeichnet, gut, mässig oder schlecht/kein verwendet. Die hämostatische Wirkung von ALTUVOCT wurde bei 48 von 49 Operationen (98 %) mit «ausgezeichnet» oder «gut» bewertet. Bei keiner Operation wurde das Ergebnis mit «schlecht/kein» oder «fehlend» bewertet.

Zu den untersuchten grösseren Operationen gehörten umfangreichere orthopädische Operationen wie Arthroplastiken (Ersatz von Knie-, Hüft- und Ellenbogengelenk), Gelenkrevisionen und Knöchelfusionen. Zu den anderen grösseren Operationen gehörten Extraktion von Molaren, dentale Restauration und Zahnextraktion, Beschneidung, Resektionen von Gefässfehlbildungen, Hernienreparaturen und Rhino-/Mentoplastiken.

Kleinere Operationen

Die perioperative Hämostase wurde bei 32 kleineren Operationen bei 28 Patienten (15 Erwachsene und 13 Jugendlichen und Kinder) in Phase-III-Studien untersucht. Bei 25 dieser kleineren Operationen wurde das hämostatische Ansprechen vom Prüfarzt/Chirurgen beurteilt; bei allen Operationen (100 %) wurde ein ausgezeichnetes Ansprechen berichtet.

Immunogenität

Die Immunogenität wurde während der klinischen Studien mit ALTUVOCT bei vorbehandelten Erwachsenen und Kindern mit schwerer Hämophilie A untersucht. Eine Inhibitorbildung gegen ALTUVOCT wurde in den 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.

Pädiatrie

Routineprophylaxe

Die Wirksamkeit von wöchentlich verabreichten 50 I.E./kg ALTUVOCT als Routineprophylaxe bei Kindern < 12 Jahren wurde durch Schätzung der mittleren ABR beurteilt. Insgesamt 74 Kinder (38 Kinder < 6 Jahren und 36 Kinder 6 bis < 12 Jahre) wurden aufgenommen und erhielten 52 Wochen lang ALTUVOCT als Routineprophylaxe in einer intravenös verabreichten Dosis von 50 I.E./kg einmal wöchentlich. Bei allen 74 Patienten führte die Routineprophylaxe zu einer mittleren Gesamt-ABR (95%-KI) von 0,9 (0,6; 1,4) und einer medianen (Q1; Q3) ABR von 0 (0; 1,0) bei behandelten 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).

Blutungskontrolle

Die Wirksamkeit der Blutungskontrolle bei Kindern im Alter von < 12 Jahren wurde in der pädiatrischen Studie untersucht, wobei ein Patient nicht berücksichtigt wurde, da dieser die gemäss Prüfplan spezifizierte wöchentliche Prophylaxe-Behandlung nicht über einen längeren Zeitraum erhielt. Insgesamt wurden 43 Blutungsereignisse mit ALTUVOCT behandelt. Bei 95,3 % aller Blutungsepisoden konnten die Blutungen mit einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg ALTUVOCT gestoppt werden. Die mediane (Q1; Q3) Gesamtdosis, die zur Behandlung einer Blutungsepisode erforderlich war, betrug 52,6 I.E./kg (50,0; 55,8).

Pharmakokinetik

Absorption

Siehe «Elimination».

Distribution

Siehe «Elimination».

Metabolismus

Siehe «Elimination».

Elimination

Die Pharmakokinetik (PK) von ALTUVOCT wurde in den Phase-III-Studien XTEND-1 und XTEND-Kids untersucht. An den Studien nahmen 159 Erwachsene und Jugendliche bzw. 74 Kinder im Alter von < 12 Jahren teil, die wöchentlich intravenöse Injektionen von 50 I.E./kg erhielten. Bei den Kindern im Alter von < 12 Jahren standen von 37 Patienten PK-Profilen von ALTUVOCT nach einer Einzeldosis zur Verfügung.

Efanesoctocog alfa besitzt eine 3- bis 4-fach verlängerte 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.

Die PK-Parameter nach einer Einzeldosis ALTUVOCT sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die PK-Parameter basierten auf der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma, die mit dem aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstest bestimmt wurde. Nach einer Einzeldosis von 50 I.E./kg zeigte ALTUVOCT in allen Alterskohorten eine hohe und anhaltende Faktor-VIII-Aktivität mit verlängerter Halbwertszeit. In den pädiatrischen Kohorten gab es einen Trend zu steigenden AUC-Werten und einer abnehmenden Clearance mit zunehmendem Alter. Das PK-Profil im Steady-State (Woche 26) war vergleichbar mit dem PK-Profil nach der ersten Dosis.

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter nach einer Einzeldosis ALTUVOCT nach Alter (einstufiger Gerinnungstest)

PK-Parameter Mittelwert (SD)	Pädiatrische Studie		Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen	
	1 bis < 6 Jahre N = 18	6 bis < 12 Jahre N = 18	12 bis < 18 Jahre N = 25	Erwachsene N = 134
AUC _{0-tau} , I.E.*h/dl	6800 (1120) ^b	7190 (1450)	8350 (1550)	9850 (2010) ^a
t _{1/2z} , 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. x h/dl je I.E./kg	2, 81 (1,1)	2,24 (0,437)	2,34 (0,490)	2,64 (0,665)

^a Berechnung auf Grundlage von 128 Profilen.

^b N=17

AUC_{0-tau} = Fläche unter der Aktivitäts-/Zeit-Kurve über das Dosierungsintervall hinweg, CL = Clearance, MRT = mittlere Verweildauer (Mean Residence Time), SD = Standardabweichung (Standard Deviation), t_{1/2z} = terminale Halbwertszeit, V_{ss} = Distributionsvolumen im Steady-State, C_{max} = maximale Aktivität.

ALTUVOCT führte bei einmal wöchentlicher Prophylaxe bei Erwachsenen im Steady-State zu einer normalen bis nahezu normalen (> 40 I.E./dl) Faktor-VIII-Aktivität für eine mittlere (SD) Dauer von 4,1 (0,7) Tagen. Die Faktor-VIII-Aktivität über 10 I.E./dl wurde bei 83,5 % der Erwachsenen und Jugendlichen während der gesamten Studie beibehalten. Bei Kindern < 12 Jahren führte wöchentlich verabreichtes ALTUVOCT im Steady-State zu einer normalen bis nahezu normalen (> 40 I.E./dl) Faktor-VIII-Aktivität für 2 bis 3 Tage und zu einer Faktor-VIII-Aktivität > 10 I.E./dl für circa 6 bis 7 Tage (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter von ALTUVOCT im Steady-State nach Alter (einstufiger Gerinnungstest)

PK-Parameter Mittelwert (SD)	Pädiatrische Studie ^a		Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen ^a	
	1 bis < 6 Jahre N = 37	6 bis < 12 Jahre N = 36	12 bis < 18 Jahre N = 24	Erwachsene N = 125
Spitzenspiegel, I.E./dl	136 (48,9) (N=35)	131 (36,1) (N=35)	124 (31,2)	150 (35,0) (N=124)
IR, kg*I.E./dl pro I.E.	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)	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-Spitzenspiegel, -Talspiegel und -IR wurden anhand der verfügbaren Messungen in Woche 52 / Termin am Studienende mit Entnahme von PK-Proben berechnet.

^b Die Zeit bis zur Faktor-VIII-Aktivität (entsprechend der Zeitdauer, in der die Faktor-VIII-Aktivität oberhalb des angegebenen Wertes liegt) wurde anhand eines populationspharmakokinetischen Modells für pädiatrische Patienten vorhergesagt.

^c Die Zeit bis zur Faktor-VIII-Aktivität (entsprechend der Zeitdauer, in der die Faktor-VIII-Aktivität oberhalb des angegebenen Wertes liegt) wurde anhand eines populationspharmakokinetischen Modells für erwachsene Patienten vorhergesagt.

Spitzenspiegel = 15 Minuten nach der Dosis im Steady-State, IR = inkrementelle Recovery, Talspiegel = Faktor-VIII-Aktivität vor der Dosis im Steady-State, SD = Standardabweichung.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Die folgenden Faktoren haben keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von ALTUVOCT: Alter (1,4 bis 72 Jahre), Geschlecht, Ethnie (Weiss, Asiatisch), vWF-Antigen-Aktivität (40 bis 339 I.E./dl), Hämatokritwert (28 % bis 57 %), Blutgruppe, HCV-Status oder HIV-Status. Es wird davon ausgegangen, dass das Körpergewicht (12,5 bis 133 kg) die gewichtsbereinigte Clearance (dl/h/kg) um 79 % bis -18 % im Vergleich zu einem klassischen Patienten verändert.

Präklinische Daten

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Untersuchung der Genotoxizität, des kanzerogenen Potentials, der Reproduktionstoxizität oder der embryofetalen Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

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

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Ungeöffnete Durchstechflasche (vor der Rekonstitution)

Während der Dauer der Haltbarkeit kann das Produkt für einen einmaligen Zeitraum von höchstens 6 Monaten bei Raumtemperatur (unter 30 °C) gelagert werden. Der Tag, an dem das Produkt aus der Kühlung genommen wird, sollte auf dem Karton vermerkt werden. Nachdem das Produkt bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank gestellt werden. Verwenden Sie das Produkt nicht mehr nach dem auf der Durchstechflasche aufgedruckten Verfalldatum oder sechs Monate nach Entnahme des Kartons aus dem Kühlschrank (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt).

Haltbarkeit nach der Rekonstitution

Die rekonstituierte Zubereitung zur Injektion ist nicht konserviert.

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach Rekonstitution verwendet werden. Falls dies nicht möglich ist, liegen Aufbrauchsfristen und Lagerbedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2-8 °C) lagern.

Nicht einfrieren.

Den Behälter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe «Haltbarkeit nach der Rekonstitution».






Hinweise für die Handhabung

ALTUVOCT wird intravenös injiziert, nachdem das Pulver mit dem bereitgestellten Lösungsmittel aus der Spritze aufgelöst wurde. Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis das Pulver vollständig gelöst ist. 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.

Stets eine aseptische Technik anwenden.

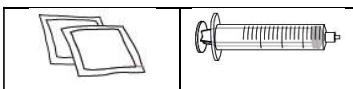
Zusätzliche Informationen zur Rekonstitution

ALTUVOCT wird mittels intravenöser (i.v.) Injektion verabreicht, nachdem das Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung mit dem bereitgestellten Lösungsmittel aus der Fertigspritze aufgelöst wurde. Jede Packung ALTUVOCT enthält:

				
A. Durchstechflasche mit Pulver	B. 3-ml-Spritze (vorgefüllt mit Lösungsmittel)	C. Kolbenstange	D. Adapter für Durchstechflasche	E. Infusionsbesteck

Benötigt werden ausserdem sterile Alkoholupfer (F). Diese sind in der ALTUVOCT-Packung nicht enthalten.

Um die Lösung aus mehreren Durchstechflaschen in einer einzelnen 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.

Vor dem Öffnen der Packung Hände waschen.

Rekonstitution

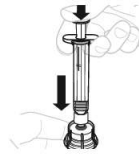
1. Durchstechflasche vorbereiten	
<p>a. Kappe der Durchstechflasche entfernen</p> <p>Stellen Sie die Durchstechflasche mit Pulver (A) auf eine saubere, ebene Oberfläche und entfernen Sie die Kunststoff-Kappe.</p>	
<p>b. Oberseite der Durchstechflasche reinigen</p> <p>Wischen Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer (F) ab. Achten Sie nach dem Reinigen darauf, dass nichts die Oberseite der Durchstechflasche berührt.</p>	
<p>c. Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters öffnen</p> <p>Ziehen Sie das Schutzpapier von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters (D) ab.</p> <p>Nicht den Durchstechflaschen-Adapter berühren und diesen nicht aus seiner Verpackung nehmen.</p>	
<p>d. Durchstechflaschen-Adapter anbringen</p> <p>Setzen Sie die Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters gerade auf die Oberseite der Durchstechflasche.</p> <p>Drücken Sie den Adapter fest nach unten, bis er einrastet. Der Adapterdorn durchdringt den Stopfen der Durchstechflasche.</p>	
2. Spritze vorbereiten	
<p>a. Kolbenstange anbringen</p> <p>Schieben Sie die Kolbenstange (C) in die 3-ml-Spritze (B). Drehen Sie die Kolbenstange im Uhrzeigersinn, bis sie sicher im Spritzenkolben sitzt.</p>	
<p>b. Spritzenkappe entfernen</p> <p>Brechen Sie den oberen Teil der weissen 3-ml-Spritzenkappe an der Perforationslinie ab und legen Sie sie beiseite.</p> <p>Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder die Spritzenspitze.</p>	
3. Spritze an der Durchstechflasche anbringen	
<p>a. Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters entfernen</p> <p>Heben Sie die Verpackung vom Durchstechflaschen-Adapter ab und entsorgen Sie sie.</p>	
<p>b. Spritze am Durchstechflaschen-Adapter anbringen</p> <p>Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter am unteren Ende fest. Setzen Sie die Spritzenspitze auf die Oberseite des</p>	

Durchstechflaschen-Adapters. Drehen Sie die Spritze im Uhrzeigersinn, bis sie sicher verbunden ist.

4. Pulver und Lösungsmittel auflösen

a. Lösungsmittel in Durchstechflasche geben

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



b. Pulver auflösen

Drücken Sie mit dem Daumen auf die Kolbenstange und schwenken Sie die Durchstechflasche sanft, bis sich das Pulver aufgelöst hat.



Nicht schütteln.

c. Lösung prüfen

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

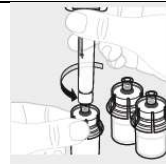
Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sichtbare Partikel enthält.

5. Bei Verwendung mehrerer Durchstechflaschen

Wenn Sie für Ihre Dosis mehrere Durchstechflaschen benötigen, befolgen Sie die nachstehenden Schritte (5a und 5b). Falls dies nicht für Sie zutrifft, fahren Sie mit Schritt 6 fort.

a. Schritte 1 bis 4 wiederholen

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



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

b. Verwendung einer grossen 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. Sollten Sie nur einen Teil der Lösung einer Durchstechflasche benötigen, orientieren Sie sich an der Skalierung auf der Spritze, um festzustellen, welche Menge der Lösung Sie aufziehen.



6. Lösung in die Spritze aufziehen

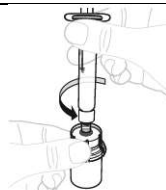
a. Lösung aufziehen

Richten Sie die Spritze nach oben. Ziehen Sie langsam die Kolbenstange heraus, um die gesamte Lösung in die Spritze aufzuziehen.



b. Spritze entfernen

Lösen Sie die Spritze von der Durchstechflasche, indem Sie den Durchstechflaschen-Adapter festhalten. Zum Lösen die Spritze gegen den Uhrzeigersinn drehen.



Verbreichung

7. Injektion vorbereiten

a. Schlauchkappe entfernen

Öffnen Sie die Verpackung des Infusionsbestecks (E) (nicht verwenden, wenn es beschädigt ist).

Entfernen Sie die Schlauchkappe.

Berühren Sie nicht das freiliegende Ende des Schlauchsets.



b. Spritze anbringen

Befestigen Sie die vorbereitete Spritze am Ende des Infusionsbestecks. Dazu die Spritze im Uhrzeigersinn drehen.



c. Injektionsstelle vorbereiten

Legen Sie ggf. eine Aderpresse (Tourniquet) an. Wischen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer (F) ab.



d. Luft aus Spritze und Schlauch entfernen

Entfernen Sie die Luft, indem Sie die Spritze nach oben halten und vorsichtig auf die Kolbenstange drücken. Drücken Sie die Lösung nicht durch die Nadel.



Das Einspritzen von Luft in die Vene kann gefährlich sein.

8. Lösung injizieren

a. Nadel einführen

Entfernen Sie den Nadelschutz.

Führen Sie die Nadel in eine Vene ein und entfernen Sie ggf. die Aderpresse.

Sie können ein Pflaster verwenden, um die Kunststoffflügel der Nadel an der Injektionsstelle zu fixieren, damit sie sich nicht verschiebt.

b. Lösung injizieren

Die zubereitete Lösung sollte über 1 bis 10 Minuten, basierend auf dem Befinden des Patienten, intravenös injiziert werden.

9. Sicher entsorgen

a. Nadel entfernen

Entfernen Sie die Nadel. Klappen Sie den Nadelschutz um; er sollte einrasten.



b. Sichere Entsorgung

Es ist sicherzustellen, dass alle gebrauchten Bestandteile des Kits (mit Ausnahme der Verpackung) sicher in einem Behälter für medizinische Abfälle entsorgt werden.

Die Ausrüstung darf nicht wiederverwendet werden.

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

Zulassungsnummer

69436 (Swissmedic)

Packungen

ALTUVOCT Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung ist in Packungen mit 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000 oder 4000 I.E. erhältlich.

Jede Packung ALTUVOCT enthält:

- 1 Durchstechflasche aus Glas mit weissem bis beigefarbenem Pulver oder Kuchen
- 1 Fertigspritze aus Glas mit 3 ml klarem, farblosem Lösungsmittel
- 1 steriler Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution
- 1 Kolbenstange
- 1 steriles Infusionsbesteck

[B]

Zulassungsinhaberin

Swedish Orphan Biovitrum AG, Basel

Stand der Information

April 2024.