

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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) x erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) x 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.

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 Hämarthrosen, leichte Muskelblutungen oder geringfügige Blutungen im Mundbereich	20-40	12-24	Bis die Blutung gestoppt ist
Mittelschwer Umfangreichere Hämarthrosen, 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) x erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) x 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl).

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.

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) x erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) x 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl).

Prophylaxe

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

Die maximale Einzeldosis beträgt 75 I.E./kg.

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, sollten Name und Charge des verabreichten Produkts 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 mit 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 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 Faktorkonzentraten 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 an 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.

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

30 Monate bei 2°C – 8°C, in dieser Zeit kann das Produkt einmalig bis zu 12 Monate bei bis zu 30°C gelagert werden, jedoch darf das auf der Packung angegebene Verfalldatum nicht überschritten werden. Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Vermerken Sie den Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton des Produktes.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 24 Stunden bei Aufbewahrung in einem Kühlschrank (2°C - 8°C) und für 4 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur (bis 30°C) gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung der Anwender, sollten jedoch eine Aufbewahrung für 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis 30°C) oder für 24 Stunden in einem Kühlschrank (2°C - 8°C) 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 und Aufbewahrungsbedingungen 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 Schnappdeckel 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 Durchstechflasche 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Novo Nordisk US Bio Production Inc.
9 Technology Drive
West Lebanon
New Hampshire
03784
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die möglichen Effekte der PEG-Akkumulation im Plexus choroideus des Gehirns und anderen Geweben/Organen zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung durchführen und die Ergebnisse entsprechend eines vereinbarten Protokolls einreichen.	31/12/2027

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa Pegol
(rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF

Pulver: 500 I.E. Turoctocog alfa pegol (etwa 125 I.E./ml nach Rekonstitution),

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver:

Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat,
Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange und 1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 12 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1374/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Esperoct 500

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Esperoct 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Turoctocog alfa Pegol
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esperoct 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa Pegol
(rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF

Pulver: 1000 I.E. Turoctocog alfa pegol (etwa 250 I.E./ml nach Rekonstitution),

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver:

Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange und 1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 12 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1374/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Esperoct 1000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Esperoct 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Turoctocog alfa Pegol
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esperoct 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa Pegol
(rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF

Pulver: 1500 I.E. Turoctocog alfa pegol (etwa 375 I.E./ml nach Rekonstitution),

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver:

Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange und 1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 12 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1374/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Esperoct 1500

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Esperoct 1500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Turoctocog alfa Pegol
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1500 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esperoct 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa Pegol
(rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF

Pulver: 2000 I.E. Turoctocog alfa pegol (etwa 500 I.E./ml nach Rekonstitution),

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver:

Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat,
Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange und 1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 12 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1374/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Esperoct 2000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Esperoct 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Turoctocog alfa Pegol
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esperoct 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa Pegol
(rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF

Pulver: 3000 I.E. Turoctocog alfa pegol (etwa 750 I.E./ml nach Rekonstitution),

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver:

Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat,
Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange und 1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 12 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1374/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Esperoct 3000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Esperoct 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Turoctocog alfa Pegol
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Esperoct

Natriumchlorid 9 mg/ml

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Turoctocog alfa pegol (pegylierter humaner Gerinnungsfaktor VIII (rDNS))

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Esproct und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Esproct beachten?
3. Wie ist Esproct anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Esproct aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Esproct und wofür wird es angewendet?

Was Esproct ist

Esproct enthält den Wirkstoff Turoctocog alfa pegol und ist ein lang wirkender, rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII. Faktor VIII ist ein im Blut vorkommendes Protein, das benötigt wird, um Blutgerinnsel zu bilden und Blutungen zu stoppen.

Wofür Esproct angewendet wird

Esproct wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

Bei Personen mit Hämophilie A fehlt Faktor VIII oder er funktioniert nicht richtig. Esproct ersetzt diesen fehlerhaften oder fehlenden Faktor VIII und unterstützt die Bildung von Blutgerinnseln an der Stelle der Blutung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Esproct beachten?

Esproct darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind.

Wenden Sie Esperoct nicht an, wenn eines von beiden auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vorherige Anwendung eines Faktor-VIII-Arzneimittels

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie zuvor Faktor-VIII-Arzneimittel angewendet haben, insbesondere wenn Sie Inhibitoren (Antikörper) gegen das Arzneimittel entwickelt haben, da das Risiko bestehen kann, dass dies wieder geschieht.

Allergische Reaktionen

Es besteht das Risiko, dass bei Ihnen eine plötzliche und schwere allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen Esperoct auftritt.

Unterbrechen Sie die Injektion und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder einen Notdienst, wenn Sie frühe Anzeichen einer allergischen Reaktion bemerken: Diese frühen Anzeichen können Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, großflächiges Jucken der Haut, Rötung und/oder Anschwellen der Lippen, der Zunge, des Gesichts oder der Hände, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen, pfeifendes Atmen, Engegefühl im Brustbereich, blasse und kalte Haut, schneller Herzschlag oder Benommenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sein.

Bildung von FVIII-Inhibitoren (Antikörpern)

Bei der Behandlung mit allen Faktor-VIII-Arzneimitteln kann es zur Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) kommen.

- Diese Inhibitoren verhindern, besonders in hohen Konzentrationen, dass die Behandlung effektiv wirkt.
- Sie werden sorgfältig auf die Entwicklung dieser Inhibitoren hin überwacht.
- Falls Ihre Blutung mit Esperoct nicht kontrolliert werden kann, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- Erhöhen Sie zur Kontrolle Ihrer Blutung nicht die Gesamtdosis von Esperoct, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Katheter-bezogene Probleme

Wenn Sie einen Katheter haben, über den Arzneimittel in Ihr Blut verabreicht werden können (zentraler Venenkatheter), können Sie Infektionen oder Blutgerinnsel an der Katheterstelle entwickeln.

Herzerkrankungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine Herzerkrankung oder ein Risiko für Herzerkrankungen haben.

Kinder

Esperoct kann nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Esperoct zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Esperoct enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 30,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro rekonstituierter Durchstechflasche. Dies entspricht 1,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Esperoct anzuwenden?

Die Behandlung mit Esperoct wird von einem Arzt begonnen, der in der Behandlung von Personen mit Hämophilie A erfahren ist.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Esperoct anzuwenden ist.

Wie Esperoct verabreicht wird

Esperoct wird durch eine Injektion in eine Vene (intravenös) verabreicht, siehe „Gebrauchsanweisung Esperoct“ für weitere Informationen.

Wie viel angewendet wird

Ihr Arzt wird Ihre Dosis für Sie berechnen. Dies hängt von Ihrem Körpergewicht ab und davon, ob das Arzneimittel zur Vorbeugung oder zur Behandlung einer Blutung eingesetzt wird.

Zur Vorbeugung einer Blutung

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter): Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 I.E. Esperoct pro kg Körpergewicht alle 4 Tage. In Abhängigkeit von Ihrem Bedarf wird Ihr Arzt möglicherweise eine andere Dosis wählen oder die Häufigkeit der Injektionen verändern.

Zur Behandlung einer Blutung

Die Dosis von Esperoct wird in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht und den zu erreichenden Faktor-VIII-Spiegeln berechnet. Die Ziel-Faktor-VIII-Spiegel hängen von der Schwere und dem Ort der Blutung ab. Wenn Sie glauben, dass die Wirkung von Esperoct bei Ihnen unzureichend ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Jugendliche (12 Jahre und älter) können die gleiche Dosis wie Erwachsene anwenden.

Wenn Sie eine größere Menge von Esperoct angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Esperoct angewendet haben, als Sie sollten, verständigen Sie sofort Ihren Arzt.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie Ihren Verbrauch an Esperoct deutlich erhöhen müssen, um eine Blutung zu stoppen. Für weitere Informationen siehe „Bildung von FVIII-Inhibitoren (Antikörpern)“ in Abschnitt 2.

Wenn Sie die Anwendung von Esperoct vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, injizieren Sie die ausgelassene Dosis, sobald Sie dies bemerken. Injizieren Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Dosis vergessen haben. Machen Sie mit der nächsten planmäßigen Injektion weiter und setzen Sie die Behandlung wie mit Ihrem Arzt besprochen fort. Im Zweifelsfall fragen Sie bei Ihrem Arzt nach.

Wenn Sie die Anwendung von Esperoct abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Esperoct nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung von Esperoct abbrechen, sind Sie möglicherweise nicht länger gegen Blutungen geschützt oder gegenwärtige Blutungen hören möglicherweise nicht auf. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)

Unterbrechen Sie sofort die Injektion, wenn Sie Anzeichen schwerer und plötzlicher allergischer Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) entwickeln. Sie müssen sofort Ihren Arzt oder einen Notdienst kontaktieren, wenn Sie Symptome einer allergischen Reaktion haben, wie:

- Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen
- pfeifendes Atmen
- Engegefühl im Brustbereich
- Rötung und/oder Anschwellen der Lippen, der Zunge, des Gesichts oder der Hände
- Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln oder Juckreiz
- blasse und kalte Haut, schneller Herzschlag und/oder Schwindelgefühl (niedriger Blutdruck)
- Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen.

Bildung von FVIII-Inhibitoren (Antikörpern)

Wenn Sie zuvor bereits mehr als 150 Tage eine Behandlung mit einem Faktor VIII erhalten haben, können sich Inhibitoren (Antikörper) bilden (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen). Wenn dies passiert, kann Ihr Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren. Siehe „Bildung von FVIII-Inhibitoren (Antikörpern)“ in Abschnitt 2.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Esperoct beobachtet:

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hautreaktionen an der Injektionsstelle
- Juckreiz (Pruritus)
- Hautrötung (Erythem)
- Ausschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit). Diese können schwerwiegend und lebensbedrohlich werden, für weitere Informationen siehe Abschnitt „Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)“ oben
- Faktor-VIII-Inhibitoren (Antikörper) bei Patienten, die zuvor bereits mit Faktor VIII behandelt wurden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Esperoct aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, den Etiketten der Durchstechflasche und der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor Rekonstitution (bevor das Pulver mit dem Lösungsmittel gemischt wird):

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Esperoct kann innerhalb der Haltbarkeitsdauer des Produkts bis zu 12 Monate lang bei Raumtemperatur (bis 30°C) aufbewahrt werden. Vermerken Sie auf dem Umkarton das Datum, ab dem Sie Esperoct bei Raumtemperatur lagern. Stellen Sie Esperoct nicht erneut in den Kühlschrank zurück, nachdem Sie es bei Raumtemperatur gelagert haben. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution (nachdem das Pulver mit dem Lösungsmittel gemischt wurde): Sobald Sie Esperoct rekonstituiert haben, sollte es sofort angewendet werden. Wenn Sie die rekonstituierte Lösung nicht sofort anwenden können, sollte sie innerhalb von 4 Stunden angewendet werden, wenn sie bei Raumtemperatur (bis 30°C) gelagert wurde, und innerhalb von 24 Stunden, wenn sie in einem Kühlschrank (2°C – 8°C) gelagert wurde. Lagern Sie das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche.

Das Pulver in der Durchstechflasche sieht weiß bis gebrochen weiß aus. Verwenden Sie das Pulver nicht, falls sich die Farbe verändert hat.

Die rekonstituierte Lösung muss klar und farblos sein. Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung nicht, wenn Sie irgendwelche Teilchen oder eine Verfärbung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Esperoct enthält

- Der Wirkstoff ist: Turoctocog alfa pegol (pegylierter humaner Gerinnungsfaktor VIII (rDNS)). Jede Durchstechflasche Esperoct enthält nominell 500, 1000, 1500, 2000 oder 3000 I.E. Turoctocog alfa pegol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, Natriumchlorid, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid und Salzsäure.
- Die Bestandteile des Lösungsmittels sind: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung und Wasser für Injektionszwecke.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung) enthält die zubereitete Injektionslösung 125, 250, 375, 500 oder 750 I.E. Turoctocog alfa pegol pro ml (basierend auf der Stärke von Turoctocog alfa pegol, also 500, 1000, 1500, 2000 oder 3000 I.E.).

Wie Esperoct aussieht und Inhalt der Packung

Esperoct ist in Packungen mit 500 I.E., 1000 I.E., 1500 I.E., 2000 I.E. oder 3000 I.E. verfügbar. Jede Packung Esperoct enthält eine Durchstechflasche mit weißem oder gebrochen weißem Pulver, eine 4 ml Fertigspritze mit einem klaren farblosen Lösungsmittel, einer Kolbenstange und einem Durchstechflaschen-Adapter.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsanweisung Esperoct

Lesen Sie diese Anweisungen sorgfältig vor der Anwendung von Esperoct.

Esperoct wird als Pulver geliefert. Vor der Injektion muss es mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden. Das Lösungsmittel ist Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung. Das rekonstituierte Produkt muss in Ihre Vene injiziert werden (intravenöse (i.v.) Injektion). Das Zubehör in dieser Packung wurde entwickelt, um Esperoct zu rekonstituieren und zu injizieren.

Darüber hinaus benötigen Sie:

- ein Infusionsset (Butterfly-Flügelkanüle mit Schlauch)
- sterile Alkoholtupfer
- Mulltupfer und Pflaster.

Diese Artikel sind nicht in der Esperoct Packung enthalten.

Wenden Sie das Zubehör nicht ohne sachgerechtes Training durch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal an.

Waschen Sie stets Ihre Hände und vergewissern Sie sich, dass Ihre Umgebung sauber ist.

Wenn Sie Arzneimittel zubereiten und direkt in eine Vene injizieren, ist es wichtig, **auf eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise zu achten**. Eine falsche Arbeitsweise kann Keime einbringen, die Ihr Blut infizieren können.

Öffnen Sie das Zubehör erst, wenn Sie bereit sind, dieses anzuwenden.

Verwenden Sie das Zubehör nicht mehr, wenn es fallengelassen wurde oder wenn es beschädigt ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung. Das Verfalldatum ist auf dem Umkarton, der Durchstechflasche, dem Durchstechflaschen-Adapter und der Fertigspritze aufgedruckt.

Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn Sie vermuten, dass es verunreinigt ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

Entsorgen Sie keine der Gegenstände, bevor Sie die rekonstituierte Lösung injiziert haben.

Das Zubehör ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Inhalt

Die Packung enthält:

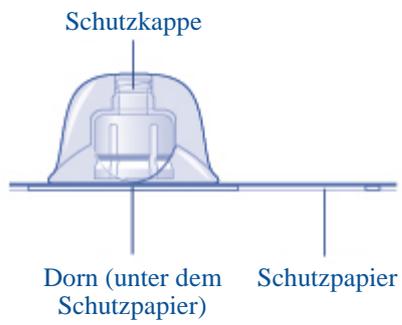
- 1 Durchstechflasche mit Esperoct Pulver
- 1 Durchstechflaschen-Adapter
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel
- 1 Kolbenstange (liegt unter der Spritze)

Übersicht

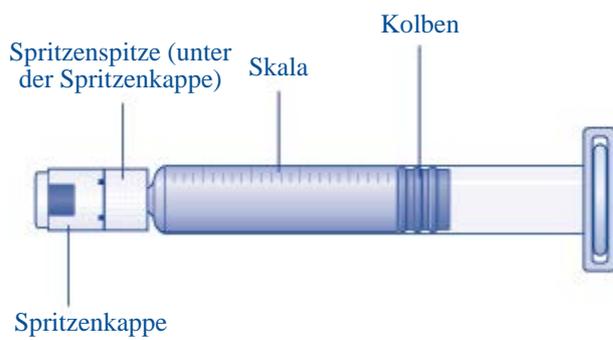
Durchstechflasche mit Esperoct Pulver



Durchstechflaschen-Adapter



Fertigspritze mit Lösungsmittel



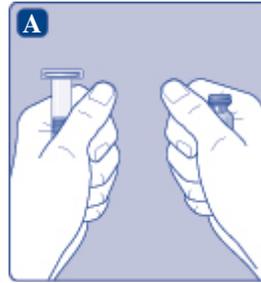
Kolbenstange



1. Bereiten Sie die Durchstechflasche und die Spritze vor

- **Entnehmen Sie die Anzahl der Esperoct Packungen, die Sie benötigen.**
- **Überprüfen Sie das Verfalldatum.**
- **Überprüfen Sie den Namen, die Stärke und die Farbe** der Packung, um sicherzustellen, dass diese das richtige Produkt enthält.
- **Waschen Sie Ihre Hände** und trocknen Sie diese sorgfältig mit einem sauberen Handtuch oder lassen Sie sie an der Luft trocknen.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche, den Durchstechflaschen-Adapter und die Fertigspritze aus dem Karton. **Lassen Sie die Kolbenstange unberührt im Karton.**
- **Erwärmen Sie die Durchstechflasche und die Fertigspritze auf Raumtemperatur.** Sie können dies tun, indem Sie diese in den Händen halten, bis sie sich so warm anfühlen wie Ihre Hände, siehe Abbildung A.

Verwenden Sie keine andere Methode, um die Durchstechflasche und die Fertigspritze zu erwärmen.



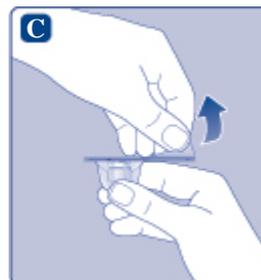
- **Entfernen Sie die Plastikkappe** von der Durchstechflasche. **Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Plastikkappe locker ist oder fehlt.**
- **Wischen Sie mit einem sterilen Alkoholtupfer über den Gummistopfen** und lassen Sie ihn vor der Anwendung für einige Sekunden an der Luft trocknen, um sicherzustellen, dass er so keimfrei wie möglich ist.

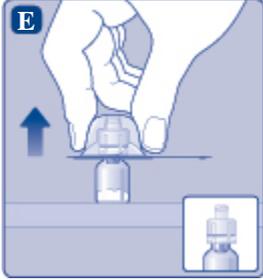
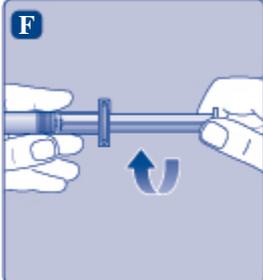
Berühren Sie den Gummistopfen nicht mit Ihren Fingern, da so Keime übertragen werden können.



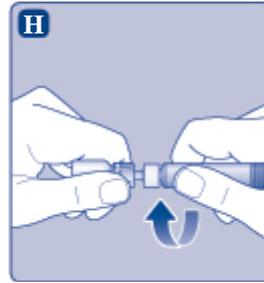
2. Befestigen Sie den Durchstechflaschen-Adapter

- **Entfernen Sie das Schutzpapier** vom Durchstechflaschen-Adapter.
- Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist.**



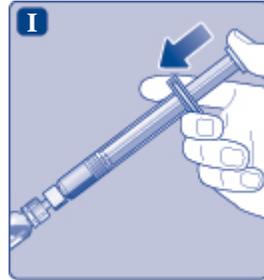
<p>Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe. Wenn Sie den Dorn des Durchstechflaschen-Adapters berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine flache und feste Oberfläche. • Drehen Sie die Schutzkappe um und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein. <p>Entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mehr von der Durchstechflasche, sobald er einmal befestigt wurde.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. • Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter. <p>Heben Sie beim Entfernen der Schutzkappe nicht den Durchstechflaschen-Adapter von der Durchstechflasche ab.</p>	
<p>3. Verbinden Sie die Kolbenstange mit der Spritze</p> <ul style="list-style-type: none"> • Greifen Sie die Kolbenstange am breiten oberen Ende und nehmen Sie sie aus dem Karton. Berühren Sie weder die Seiten noch das Gewinde der Kolbenstange. Wenn Sie die Seiten oder das Gewinde berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden. • Verbinden Sie die Kolbenstange sofort mit der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn in den Kolben im Innern der Fertigspritze drehen, bis ein Widerstand fühlbar ist. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Entfernen Sie die Spritzenkappe von der Fertigspritze, indem Sie sie nach unten biegen, bis die Perforation bricht. <p>Berühren Sie nicht die Spritzenspitze unter der Spritzenkappe. Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.</p> <p>Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Spritzenkappe locker ist oder fehlt.</p>	

- **Schrauben Sie die Fertigspritze fest** auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist.



4. Rekonstituieren Sie das Pulver mit dem Lösungsmittel

- **Halten Sie die Fertigspritze leicht schräg**, die Durchstechflasche nach unten gerichtet.
- **Drücken Sie die Kolbenstange herunter**, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu injizieren.



- **Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie** die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist.

Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zur Schaumbildung führt.

- **Überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung.** Sie muss klar und farblos sein und keine Teilchen sollten sichtbar sein. **Verwenden Sie sie nicht, wenn Sie Teilchen oder Verfärbungen bemerken.** Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.



Es wird empfohlen, Esperoct sofort nach der Rekonstitution anzuwenden.

Wenn Sie die rekonstituierte Esperoct Lösung nicht sofort anwenden können, sollte sie innerhalb von 4 Stunden angewendet werden, wenn sie bei Raumtemperatur (bis 30°C) gelagert wurde, und innerhalb von 24 Stunden, wenn sie in einem Kühlschrank (2°C – 8°C) gelagert wurde. Lagern Sie das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche.

Sie dürfen die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren oder in der Spritze aufbewahren.

Bewahren Sie die rekonstituierte Lösung vor direktem Licht geschützt auf.



Wenn Ihre Dosis mehr als eine Durchstechflasche erfordert, wiederholen Sie die Schritte A bis J mit zusätzlichen Durchstechflaschen, Durchstechflaschen-Adaptoren und Fertigspritzen, bis Ihre benötigte Dosis erreicht wird.

- **Halten Sie die Kolbenstange weiterhin vollständig hineingedrückt.**
- **Drehen Sie die Spritze mit der Durchstechflasche auf den Kopf.**
- **Hören Sie auf, die Kolbenstange zu drücken, und lassen Sie diese sich von alleine zurückbewegen,** während die rekonstituierte Lösung die Spritze füllt.
- **Ziehen Sie die Kolbenstange leicht nach unten,** um die rekonstituierte Lösung in die Spritze aufzuziehen.



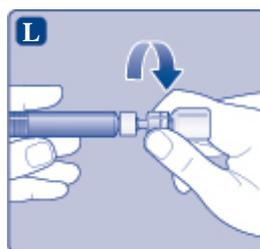
- **Wenn Sie nicht die gesamte Menge des rekonstituierten Arzneimittels aus der Durchstechflasche benötigen,** benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um die von Ihnen benötigte Dosis aufzuziehen, wie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Luft in der Spritze ist, injizieren Sie die Luft zurück in die Durchstechflasche.

- **Tippen Sie leicht an die Spritze,** während Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht halten, um jegliche Luftblasen an die Oberfläche aufsteigen zu lassen.
- **Drücken Sie langsam die Kolbenstange,** bis alle Luftblasen verschwunden sind.

- **Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab.**

Berühren Sie nicht die Spritzenspitze. Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.



5. Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung

Esperoct kann nun in Ihre Vene injiziert werden.

- Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung wie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen.
- Injizieren Sie die Lösung langsam über einen Zeitraum von etwa 2 Minuten.

Mischen Sie Esperoct nicht mit anderen intravenösen Injektionen oder Arzneimitteln.

Injektion von Esperoct über nadellose Konnektoren für intravenöse (i.v.) Katheter

Vorsicht: Die Fertigspritze ist aus Glas und wurde entwickelt, um mit standardmäßigen Luer-Lock-Verbindungen kompatibel zu sein. Einige nadellose Konnektoren mit einem internen Dorn sind mit der Fertigspritze inkompatibel. Diese Inkompatibilität könnte die Verabreichung des Arzneimittels verhindern und zu einer Beschädigung des nadellosen Konnektors führen.

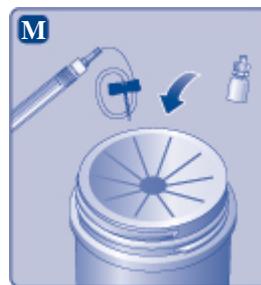
Injektion der Lösung über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) wie einen zentralvenösen Katheter oder einen subkutanen Portkatheter:

- Wenden Sie eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise an. Befolgen Sie die Anweisungen für den vorschriftsmäßigen Gebrauch Ihres Konnektors und Ihres ZVKs in Absprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Die Injektion in einen ZVK erfordert möglicherweise die Verwendung einer sterilen 10-ml-Plastikspritze für das Aufziehen der rekonstituierten Lösung. Dies sollte direkt nach Schritt **J** getan werden.
- Wenn der Schlauch des ZVKs vor oder nach der Injektion von Esperoct gespült werden muss, verwenden Sie Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung.

Entsorgung

- **Entsorgen Sie nach der Injektion** jegliche ungebrauchte Esperoct Lösung, die Spritze mit dem Infusionsset, die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter sowie andere Abfallmaterialien **auf sichere Weise**, wie von Ihrem Apotheker angewiesen.

Entsorgen Sie diese nicht mit dem normalen Haushaltsabfall.



Nehmen Sie das Zubehör vor der Entsorgung nicht auseinander.

Verwenden Sie das Zubehör nicht wieder.