

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esperoct 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 4.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 5.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Esperoct 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 500 IE turoctocog alfa pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing ongeveer 125 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 1.000 IE turoctocog alfa pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing ongeveer 250 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 1.500 IE turoctocog alfa pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing ongeveer 375 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 2.000 IE turoctocog alfa pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing ongeveer 500 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 3.000 IE turoctocog alfa pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing ongeveer 750 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 4.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 4.000 IE turoctocog alfa pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing ongeveer 1.000 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 5.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 5.000 IE turoctocog alfa pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing ongeveer 1.250 IE turoctocog alfa pegol.

De sterkte (IE) wordt bepaald met de chromogene test uit de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van turoctocog alfa pegol is ongeveer 9.500 IE/mg eiwit.

De werkzame stof turoctocog alfa pegol is een covalent conjugaat van het eiwit turoctocog alfa* met 40 kDa polyethyleenglycol (PEG).

*Menselijke factor VIII, geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een Chinese hamster ovarium (CHO) cellijn, en er worden geen additieven van humane of dierlijke oorsprong gebruikt in de celcultuur, zuivering, conjugatie of formulering van Esperoct.

Hulpstof met bekend effect

Elke gereconstitueerde injectieflacon bevat 30,5 mg natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit tot gebroken wit.
Het oplosmiddel is helder en kleurloos.

pH: 6,9.
Osmolaliteit: 590 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie).

Esperoct kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van hemofilie.

Monitoring van de behandeling

Gedurende de behandeling wordt geadviseerd om de factor VIII-activiteitsniveaus op de juiste wijze te bepalen, om zo nodig het doseringsschema van Esperoct aan te passen. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt; dit uit zich in een verschil in halfwaardetijden en oplopende recuperatie. Het kan zijn dat de op lichaamsgewicht gebaseerde dosis moet worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. Bij grote chirurgische ingrepen is monitoring van de factor VIII-substitutie therapie door meting van de plasmafactor VIII-activiteit noodzakelijk.

De factor VIII-activiteit van Esperoct kan worden gemeten met de conventionele factor VIII-testen, de chromogene test en de 1-stapstest.

Wanneer een *in-vitro*-, op tromboplastinetijd (aPTT)-gebaseerde 1-stapsstollingstest wordt gebruikt om de factor VIII-activiteit in bloedmonsters van een patiënt te bepalen, kunnen de plasmafactor VIII-activiteitsniveaus significant worden beïnvloed door zowel het type aPTT-reagens als de gebruikte referentiestandaard in de test.

Bij het gebruik van een 1-stapsstollingstest moeten sommige silicabevattende reagentia worden vermeden, omdat ze een onderschatting veroorzaken. Ook kunnen er significante discrepanties zijn tussen testresultaten verkregen via de aPTT-gebaseerde 1-stapsstollingstest en de chromogene test

volgens Ph. Eur. Dit is met name belangrijk wanneer er wordt gewisseld van laboratorium en/of reagentia die worden gebruikt in de test.

Dosering

De dosis, doseringsinterval en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding, het beoogde factor VIII-activiteitsniveau en de klinische toestand van de patiënt. Het aantal toegediende eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-concentratiestandaard voor factor VIII-producten. De activiteit van factor VIII in plasma wordt uitgedrukt als percentage (ten opzichte van de normaalwaarde in humaan plasma) of in Internationale Eenheden per dl (ten opzichte van de huidige Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met die hoeveelheid factor VIII in één ml humaan plasma.

‘On-demand’-behandeling en behandeling van bloedingen

De berekening van de benodigde dosis factor VIII wordt gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasmafactor VIII-activiteit met 2 IE/dl verhoogt.

De benodigde dosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor VIII-verhoging (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl).

De hoeveelheid die moet worden toegediend en de toedieningsfrequentie dienen altijd te worden afgestemd op de klinische effectiviteit per individueel geval.

Tabel 1 geeft richtlijnen voor de dosering van Esperoct voor ‘on-demand’-behandeling en behandeling van bloedingen. Plasmafactor VIII-activiteitsniveaus moeten behouden worden op of boven de beschreven plasmaniveaus (in IE per dl of % van normaal). Voor de behandeling van bloedingen mag een maximale enkelvoudige dosis Esperoct van 75 IE/kg en een maximale totale dosis van 200 IE/kg/24 uur worden toegediend.

Tabel 1 Richtlijnen voor behandeling van bloedingen met Esperoct

Ernst van de bloeding	Vereiste factor VIII-waarde (IE/dl of % van normaal)^a	Dosisfrequentie (uren)	Therapieduur
Licht Beginnende gewrichtsbloeding, lichte spierbloeding of lichte bloeding in de mond	20-40	12-24	Tot de bloeding is verholpen
Gemiddeld Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom	30-60	12-24	Tot de bloeding is verholpen
Ernstige of levensbedreigende bloedingen	60-100	8-24	Tot de bedreiging is verholpen

^a De benodigde dosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor VIII-verhoging (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl).

Perioperatieve behandeling

Het dosisniveau en de doseringsintervallen bij chirurgie zijn afhankelijk van de ingreep en de lokale praktijk. Een maximale enkelvoudige dosis Esperoct van 75 IE/kg en een maximale totale dosis van 200 IE/kg/24 uur kan worden toegediend.

De dosisfrequentie en therapieduur moeten altijd individueel worden aangepast op basis van individuele klinische respons.

Tabel 2 bevat een algemene aanbeveling voor het doseren van Esperoct voor perioperatieve behandeling. Overwogen moet worden om de factor VIII-activiteit op of boven de streefwaardes te houden.

Tabel 2 Richtlijnen voor het doseren van Esperoct voor perioperatieve behandeling

Aard van de operatieve ingreep	Vereiste factor VIII-waarde (%) (IE/dl) ^a	Dosisfrequentie (uren)	Therapieduur
Kleine ingrepen Waaronder tandextractie	30-60	Binnen een uur voor de ingreep Herhaal indien nodig na 24 uur	Enkele dosis of herhaalde injectie elke 24 uur gedurende minstens 1 dag tot genezing is bereikt
Zware ingrepen	80-100 (pre- en postoperatief)	Binnen één uur voor de ingreep om de factor VIII-activiteit binnen de streefwaardes te bereiken Herhaal elke 8 tot 24 uur om de factor VIII-activiteit binnen de streefwaardes te handhaven	Herhaal de injectie om de 8 tot 24 uur, indien nodig, totdat er voldoende wondgenezing is bereikt Overweeg om de therapie nog 7 dagen voort te zetten om een factor VIII-activiteit van 30% tot 60% (IE/dl) te houden

^a De benodigde dosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor VIII-verhoging (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl).

Profylaxe

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 50 IE Esperoct per kg lichaamsgewicht elke 4 dagen.

Dosisaanpassingen en aanpassingen van het toedieningsinterval kunnen worden overwogen gebaseerd op de bereikte factor VIII-niveaus en de individuele bloedingsneiging.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosis voor adolescenten (12 jaar en ouder) is gelijk aan die voor volwassenen.

De aanbevolen dosis voor profylaxe bij kinderen jonger dan 12 jaar is 65 IE per kg lichaamsgewicht (50-75 IE/kg), toegediend tweemaal per week. Dosisaanpassingen en aanpassingen van het toedieningsinterval kunnen worden overwogen gebaseerd op bereikte factor VIII-spiegels en de individuele bloedingsneiging.

Voor meer details over pediatrische patiënten zie rubriek 4.4, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Esperoct is voor intraveneus gebruik.

Esperoct moet worden toegediend via intraveneuze injectie (gedurende ongeveer 2 minuten) na reconstitutie van het poeder met 4 ml meegeleverd oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende allergische reactie op hamstereiwit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk met Esperoct. Het product bevat sporen van hamstereiwitten, die bij sommige patiënten allergische reacties kunnen veroorzaken. Als symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden geadviseerd om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoeligheidsreacties, waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moeten de geldende medische richtlijnen voor de behandeling van shock worden gevolgd.

Remmers

De vorming van neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van personen met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen gericht tegen de pro-stollingsactiviteit van factor VIII, die met de aangepaste Bethesda-test gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op de vorming van remmers correleert met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het hoogst is tijdens de eerste 50 behandeldagen, maar het blijft gedurende het hele leven bestaan, hoewel het risico niet vaak voorkomt.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die worden behandeld met stollingsfactor VIII-producten zorgvuldig worden gemonitord op de ontwikkeling van remmers, aan de hand van geschikte klinische waarnemingen en laboratoriumonderzoeken. Als de verwachte factor VIII-activiteit in plasma niet wordt bereikt, of als de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet op de aanwezigheid van factor VIII-remmers worden getest. Bij patiënten met hoge remmer-spiegels is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en moeten andere therapeutische behandelmogelijkheden worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden geleid door artsen met ervaring met de behandeling van hemofilie en factor VIII-remmers.

Verminderde factor VIII-activiteit bij eerder behandelde patiënten

Uit post-marketingrapporten is een verminderde factor VIII-activiteit gemeld bij eerder behandelde patiënten (PTP's, *previously treated patients*) in afwezigheid van detecteerbare factor VIII-remmers. De afgenomen factor VIII-activiteit werd waargenomen op het moment van overstappen op Esperoct en kan in sommige gevallen in verband zijn gebracht met anti-PEG-antilichamen. Passende bepaling van factor VIII-activiteit bij overstappen moet worden overwogen. Zie rubriek 4.8 voor aanvullende informatie.

Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan substitutietherapie met factor VIII het cardiovasculaire risico verhogen.

Kathetergerelateerde complicaties

Als een centraal veneuze toegangspoort (CVAD) nodig is, moet rekening worden gehouden met het risico op CVAD-gerelateerde complicaties, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de plaats van de katheter.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing op zowel volwassenen als op kinderen.

Verminderde factor VIII-oplopende recuperatie bij eerder onbehandelde patiënten

Bij 31 van de 59 eerder onbehandelde patiënten (PUP's, *previously untreated patients*) is in klinische onderzoeken een verminderde factor VIII-oplopende recuperatie (IR, *incremental recovery*) waargenomen in de afwezigheid van detecteerbare factor VIII-remmers. Van deze patiënten hadden 14 patiënten slechts één meting van een lage IR, terwijl 17 patiënten 2 of meer opeenvolgende lage IR-waarden hadden binnen 5 tot 10 blootstellingsdagen. De verminderde IR was tijdelijk en keerde terug naar $> 0,6$ (IE/dl)/(IE/kg) na 15 tot 70 blootstellingsdagen. De verminderde IR werd waargenomen bij toenemende anti-PEG IgG-titers bij PUP's zonder factor VIII-remmers. Opeenvolgende lage IR-waarden zouden mogelijk verband kunnen houden met verminderde werkzaamheid gedurende deze periode. Het wordt aanbevolen om pediatrische patiënten te monitoren, inclusief monitoring van factor VIII-activiteit na toediening. Als een bloeding niet onder controle is met de aanbevolen dosis Esperoct en/of de verwachte factor VIII-activiteitsspiegels niet worden bereikt in afwezigheid van factor VIII-remmers, overweeg dan aanpassing van de dosis, toedieningsfrequentie of stopzetting van het product.

Overwegingen samenhangend met de hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 30,5 mg natrium per gereconstitueerde injectieflacon, wat overeenkomt met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties gemeld van humane stollingsfactor VIII (rDNA) met andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is met factor VIII geen voortplantingsonderzoek bij dieren uitgevoerd. Omdat hemofilie A zelden bij vrouwen voorkomt, is er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding. Daarom dient factor VIII alleen tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding te worden gebruikt indien strikt noodzakelijk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Esperoct heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder angio-oedeem, branderig en prikkend gevoel op de infusieplaats, rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, gevoel van beklemming op de borst, tintelingen, braken en piepende ademhaling) zijn zelden waargenomen en kunnen in sommige gevallen verergeren tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Zeer zelden is de ontwikkeling van antilichamen tegen hamstereiwit, met hieraan gerelateerde overgevoeligheidsreacties, waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder Esperoct, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Als dergelijke remmers zich ontwikkelen, zal deze complicatie zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt het aanbevolen contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliebehandelcentrum.

Bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen zoals waargenomen in zes klinische studies bij in totaal 270 PTP's en 81 PUP's met ernstige hemofilie A (< 1% endogene factor VIII-activiteit) en geen voorgeschiedenis van remmers zijn opgenomen in tabel 3. De categorieën van bijwerkingen in tabel 3 zijn opgesteld volgens de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie (systeem/orgaanklasse en niveau van de voorkeursterm).

Frequenties zijn geëvalueerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, < 1/10); soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100); zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3 Frequentie van bijwerkingen in klinische studies

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie (PTP's)	Frequentie (PUP's)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor VIII-remming*	Zelden	Zeer vaak**
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Erytheem	Vaak	Vaak
	Rash	Vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reactie op de injectieplaats***	Vaak	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid voor geneesmiddel	-	Vaak
	Overgevoeligheid	Zelden	-
Onderzoeken	Stollingsfactor VIII-spiegel verlaagd	Niet bekend****	-

* De patiënt met bevestigde factor VIII-remmers werd geïdentificeerd door een initieel testresultaat van remmers van $\geq 0,6$ Bethesda-eenheden (BE), bevestigd in een tweede monster dat niet meer dan 2 weken later werd afgenomen.

** Omvat patiënten met bevestigde factor VIII-remmers bij patiënten met risico (met minstens 10 blootstellingsdagen).

*** Voorkeurstermen die vallen onder de term 'reacties op de injectieplaats': reactie op de injectieplaats, hematoom op de punctieplaats als gevolg van aanprikken van een bloedvat, reactie op de infusieplaats, erytheem op de injectieplaats, rash op de injectieplaats, pijn op de punctieplaats als gevolg van aanprikken van een bloedvat en zwelling op de injectieplaats

**** Gebaseerd op post-marketingrapporten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Factor VIII-remmers

Er is één bevestigd voorval van factor VIII-remmers bij een 18 jaar oude, eerder behandelde, patiënt die profylactisch behandeld werd met Esperoct. De patiënt had factor VIII-gen inversie in intron 22 en had een hoog risico op het ontwikkelen van factor VIII-remmers.

Er is geen aanwijzing voor een verhoogd risico op ontwikkeling van factor VIII-remmers bij behandeling met Esperoct vergeleken met andere factor VIII-producten.

Antigeneesmiddelantilichamen

Er is één voorval van aanhoudende antigeneesmiddelantilichamen gelijktijdig met het bevestigde voorval van factor VIII-remmers (zie *Factor VIII-remmers* hierboven). Drie patiënten hadden positieve testresultaten van voorbijgaande aard op antigeneesmiddelantilichamen na toediening van Esperoct, maar er werd geen correlatie gevonden met bijwerkingen.

Anti-PEG-antilichamen

Gedurende het klinische onderzoeksprogramma hadden zevenendertig patiënten bestaande anti-PEG-antilichamen vóór toediening van Esperoct. Twintig van de 37 patiënten waren negatief voor anti-PEG-antilichamen na toediening van Esperoct. Zeventien patiënten ontwikkelden lage-titer anti-PEG-antilichamen van voorbijgaande aard. Er werd geen correlatie gevonden met bijwerkingen.

Uit postmarketingmeldingen is het optreden van anti-PEG-antilichamen ook waargenomen op het moment van overstappen op Esperoct. Bij sommige patiënten kunnen anti-PEG-antilichamen mogelijk geassocieerd zijn geweest met een lager dan verwacht niveau van FVIII-activiteit.

Pediatrische patiënten

Er is geen verschil in het veiligheidsprofiel waargenomen tussen eerder behandelde kinderen en volwassen patiënten.

Bij sommige PUP's is tijdelijk een verminderde toename van factor VIII IR waargenomen in afwezigheid van detecteerbare factor VIII-remmers (zie rubriek 4.4 voor meer details).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, bloedstollingsfactor VIII, ATC-code: B02BD02.

Werkingsmechanisme

Turoctocog alfa pegol is een gezuiverde recombinant humane factor VIII (rFVIII) -product met een 40 kDa polyethyleenglycol (PEG) geconjugeerd aan het eiwit. De PEG is bevestigd aan het O-gekoppelde glycaan in het afgeknotte B-domein van rFVIII (turoctocog alfa). Het werkingsmechanisme van turoctocog alfa pegol is gebaseerd op de vervanging van de deficiënte of afwezige factor VIII bij patiënten met hemofilie A.

Wanneer turoctocog alfa pegol wordt geactiveerd door trombine op de plaats van een wond, wordt het B-domein met de PEG-groep en het A3-subdomein afgesplitst, waardoor een geactiveerde recombinant factor VIII (rFVIIIa) ontstaat die qua structuur vergelijkbaar is met de oorspronkelijke factor VIIIa.

Het factor VIII/von Willebrandfactor-complex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) die verschillende fysiologische functies hebben. Wanneer geïnjecteerd bij een hemofiliepatiënt, bindt factor VIII aan von Willebrandfactor die aanwezig is in de bloedsomloop van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waardoor de omzetting van factor X in geactiveerde factor X wordt versneld. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine zodat een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een X-gebonden erfelijke stollingsstoornis veroorzaakt door een verlaagde plasmaconcentratie van factor VIII (FVIII:C) met als gevolg hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidenteel of chirurgisch trauma. Door factor VIII-substitutie therapie worden de plasmaconcentraties van factor VIII verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van de factordeficiëntie en een correctie van de bloedingsneigingen mogelijk worden gemaakt.

Klinische werkzaamheid tijdens profylaxe en behandeling van bloedingen

De klinische werkzaamheid van Esperoct voor profylaxe en behandeling van bloedingen werd onderzocht in zeven prospectieve, multicentrische klinische studies. Alle patiënten hadden ernstige hemofilie A.

Van belang is dat de jaarlijkse bloedingsfrequentie (ABR) niet kan worden vergeleken tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische studies.

Profylaxe bij volwassenen/adolescenten

De werkzaamheid van Esperoct voor profylaxe en behandeling van bloedingen werd geëvalueerd in een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek bij adolescenten van 12 jaar en ouder en volwassenen met ernstige hemofilie A. Het profylactische effect van Esperoct werd bij 175 patiënten aangetoond met een dosering van 50 IE per kg lichaamsgewicht elke 4 dagen of elke 3-4 dagen (tweemaal wekelijks). De mediane jaarlijkse bloedingsfrequentie (*annualised bleeding rate* - ABR) bij volwassenen en adolescenten die Esperoct kregen was 1,18 (interkwartielafstand – *interquartile range* – IQR: 0,00;4,25), terwijl de spontane ABR 0,00 (IQR: 0,00;1,82), de traumatische ABR 0,00 (IQR: 0,00;1,74) en de gewrichts-ABR 0,85 (IQR 0,00;2,84) was. Wanneer imputaties (het vervangen van ontbrekende data door een vervangende waarde voor patiënten die gestopt waren met de studie) werden meegerekend was de geschatte gemiddelde ABR voor alle bloedingen 3,70 (95%-BI; 2,94;4,66). Van de 175 volwassenen/adolescenten met profylaxe, hadden 70 (40%) geen enkele bloeding. Het gemiddelde jaarlijkse verbruik voor profylaxe was 4.641 IE/kg.

Volwassenen/adolescenten met een lage bloedingsfrequentie van 0-2 bloedingen gedurende de laatste 6 maanden en die ten minste 50 doses Esperoct hadden gekregen, hadden de mogelijkheid gerandomiseerd te worden naar profylactische behandeling elke 7 dagen (75 IE/kg elke 7 dagen) of elke 4 dagen (50 IE/kg elke 4 dagen). Een totaal van 55 van de 120 in aanmerking komende patiënten kozen ervoor om gerandomiseerd te worden (17 naar de dosering elke 4 dagen en 38 naar de dosering van 75 IE elke 7 dagen). De ABR voor gerandomiseerde patiënten was 1,77 (0,59; 5,32) bij de behandeling elke 4 dagen en 3,57 (2,13; 6,00) bij de eenmaal wekelijks profylaxe. Negen van deze patiënten werden terugverwezen naar profylaxe elke 4 dagen tijdens de gerandomiseerde studiefase. Over het geheel genomen, inclusief alle extensies, zijn 31 van de 61 patiënten met de profylaxe elke 7 dagen teruggeschakeld naar de behandeling elke 4 dagen.

Profylaxe bij eerder behandelde patiënten (PTP's) (jonger dan 12 jaar)

De werkzaamheid en veiligheid van Esperoct voor de profylactische en 'on-demand'-behandeling van bloedingen werden geëvalueerd in een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek met één arm bij 68

kinderen jonger dan 12 jaar met ernstige hemofilie A. Het profylactische effect van Esperoct werd aangetoond met gemiddelde profylactische dosis van 64,7 IE per kg lichaamsgewicht tweemaal per week. De mediane en geschatte gemiddelde jaarlijkse bloedingsfrequentie bij kinderen onder de 12 jaar die tweemaal per week Esperoct kregen was respectievelijk 1,95 en 2,13 (95%-BI: 1,48; 3,06), terwijl de spontane ABR 0,00 en 0,58 (95%-BI: 0,24; 1,40), de traumatische ABR 0,00 en 1,52 (95%-BI: 1,07; 2,17) en de gewrichts-ABR 0,00 en 1,03 (95%-BI: 0,59; 1,81) was. Van de 68 kinderen jonger dan 12 jaar met profylaxe, hadden er 29 (42,6%) geen enkele bloeding. Het gemiddelde jaarlijkse verbruik voor profylaxe was 6.475 IE/kg.

Vanwege de lange duur van de studie zijn verschillende patiënten de leeftijdsgroep gepasseerd waarvoor ze oorspronkelijk waren geïncludeerd: sommige patiënten < 6 jaar vielen ook in de leeftijdscategorie van 6-11 jaar, en sommige patiënten van 6-11 jaar waren doorgestroomd naar de leeftijdscategorie van adolescenten. De belangrijkste resultaten met betrekking tot de werkzaamheid bij patiënten < 12 jaar, gescheiden naar de hoofd- en verlengingsfase, zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4 Jaarlijkse bloedingsfrequentie (ABR) in de pediatrie PTP's-studie per daadwerkelijke leeftijdsgroepen (hoofd- en verlengingsfase) - volledige analyseset

Patiëntleeftijd*	Hoofdphase		Verlengingsfase	
	0-5 jaar (N=34)	6-11 jaar (N=34)	0-5 jaar (N=27)	6-11 jaar (N=53)
Aantal bloedingen	30	32	41	134
Gemiddelde behandelingsperiode (jaren)	0,46	0,51	4,79	4,86
Totale ABR				
Poisson-geschatte gemiddelde (95%-BI)	1,94 (1,12; 3,36)	1,84 (1,08; 3,13)	0,32 (0,15; 0,66)	0,52 (0,35; 0,78)
Mediaan (IQR)	1,94 (0,00; 2,08)	1,94 (0,00; 2,08)	0,22 (0,00; 0,44)	0,21 (0,00; 0,64)

*sommige patiënten maakten onderdeel uit van beide leeftijdsgroepen

Profylaxe bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's) (jonger dan 6 jaar)

De werkzaamheid en veiligheid van Esperoct werden geëvalueerd in een multinationale, niet-gerandomiseerde, open-label fase 3-onderzoek. Pre-profylaxe (optionele 'on-demand'-behandeling voor bloedingen en/of dosering van 60 IE/kg met intervallen langer dan een week totdat de patiënt 20 behandeldagen bereikte of 24 maanden oud werd) en profylaxebehandeling van bloedingen werden geëvalueerd bij 81 PUP's jonger dan 6 jaar met ernstige hemofilie A. Van de in totaal 81 patiënten startten 55 patiënten met pre-profylaxe en 42 van die patiënten schakelden vervolgens over op profylaxe. In totaal kregen 69 patiënten profylaxe met een gemiddelde profylactische dosis van 68,9 IE per kg lichaamsgewicht tweemaal per week.

Het profylactische effect van Esperoct bij PUP's jonger dan 6 jaar met ernstige hemofilie A werd aangetoond met een mediane en geschatte gemiddelde jaarlijkse bloedingsfrequentie van 1,35 en 1,76 (95%-BI: 1,26; 2,46).

Het gemiddelde jaarlijkse verbruik van de 69 PUP's die profylaxe kregen, was 5.395 IE/kg. De belangrijkste werkzaamheidsresultaten bij PUP's op profylaxe, gescheiden naar de hoofd- en verlengingsfase, zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5 Jaarlijkse bloedingsfrequentie (ABR) in de pediatrie PUP's-studie (hoofd- en verlengingsfase) - volledige analyseset

	Hoofdphase (N=69)	Verlengingsfase (N=55)
Aantal bloedingen	124	223
Gemiddelde behandelingsperiode (jaren)	0,60	2,83
Totale ABR		

	Hoofdfase (N=69)	Verlengingsfase (N=55)
Poisson-geschatte gemiddelde (95%-BI)	2,98 (2,16; 4,10)	1,43 (0,98; 2,10)
Mediaan (IQR)	2,49 (0,00; 5,22)	0,73 (0,00; 2,57)

In het onderzoek werden in totaal 56 bijwerkingen bij 43 van de 81 patiënten en in totaal 80 ernstige bijwerkingen bij 48 patiënten gemeld na blootstelling aan Esperoct.

Bij 31 van de 59 PUP's zonder remmers werd een tijdelijk verlaagde factor VIII (IR) waargenomen na blootstelling aan Esperoct. Er waren 17 PUP's met opeenvolgende metingen van verlaagd IR, al deze patiënten hadden anti-PEG IgG-antilichamen. Een verband tussen anti-PEG-antilichamen en lage IR kan niet worden uitgesloten.

Klinische werkzaamheid van Esperoct bij de behandeling van bloedingen en tijdens 'on-demand'-behandeling

De werkzaamheid van Esperoct bij de behandeling van bloedingen werd bij alle PTP-leeftijdsgroepen aangetoond. De overgrote meerderheid van de met Esperoct behandelde bloedingen was van lichte/matig ernstige aard.

Het totale hemostatische succespercentage voor de behandeling van bloedingen bij PTP's was 84,4%. Het hemostatische succespercentage per leeftijdsgroep bij PTP's was respectievelijk 89,4% (0–5 jaar), 82,6% (6–11 jaar), 78,9% (12–17 jaar) en 84,9% (≥ 18 jaar), en 94,2% van alle bloedingen was opgelost met 1-2 injecties.

De werkzaamheid van Esperoct bij de behandeling van bloedingen werd aangetoond bij PUP's < 6 jaar aangetoond. Het totale hemostatische succespercentage was 91,9%, en van de succesvol behandelde bloedingen was 93,3% opgelost met 1-2 injecties.

In de hoofdstudie kozen 12 patiënten ouder dan 18 jaar om op 'on-demand'-behandeling te blijven. Bij deze patiënten werden 1.270 bloedingen behandeld met een gemiddelde behandelingsdosis van 37,5 IE/kg (20–75 IE/kg). Van het totale aantal bloedingen werd 97% effectief behandeld met 1-2 injecties Esperoct.

Klinische werkzaamheid van Esperoct tijdens chirurgische ingrepen

Het hemostatische effect van Esperoct bij chirurgische procedures werd beoordeeld in vier studies, waarvan er één gericht was op chirurgie.

In de op chirurgie gerichte studie werden 49 zware operaties uitgevoerd bij 35 eerder behandelde adolescenten en volwassen patiënten. Op de dag van operatie kregen de patiënten een gemiddelde pre-operatieve dosis van 55,7 IE/kg (spreiding: 27,2–86,2 IE/kg) en de gemiddelde dosis na de operatie was 30,7 IE/kg (spreiding: 10,1–58,8 IE/kg). Het totale hemostatische succespercentage van Esperoct tijdens zware operaties was 95,9%, waarbij de hemostatische werkzaamheid als uitstekend of goed werd beoordeeld bij 47 van de 49 uitgevoerde zware operaties.

In twee studies met eerder behandelde kinderen (in de leeftijd < 12 jaar) ondergingen 24 patiënten 46 operaties, waarvan slechts 1 operatie werd gecategoriseerd als zwaar, met een succesvolle hemostatische respons. De kleine ingrepen bij deze patiënten verliepen zonder enige complicaties, hoewel de hemostatische werkzaamheid en FVIII-spiegels tijdens deze operaties niet werden gemonitord. Bij 26 niet eerder behandelde kinderen (in de leeftijd < 6 jaar) in de PUP-studie werd een succesvol hemostatisch effect gemeld voor alle 4 zware operaties en 25 van de 30 kleine operaties. Esperoct werd toegediend naar eigen inzicht van de onderzoekers in overeenstemming met de doseringsaanbevelingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In totaal werden 129 farmacokinetische (PK) profielen van een enkelvoudige dosis van Esperoct geëvalueerd bij 86 patiënten (waaronder 24 pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar).

Alle farmacokinetische studies met Esperoct werden uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII < 1%). Patiënten ontvingen een enkelvoudige dosis van 50 IE/kg en er werden bloedmonsters verzameld voorafgaand aan de toediening en op meerdere tijdstippen tot 96 uur na de toediening.

De halfwaardetijd van Esperoct was 1,6 keer langer in vergelijking met niet-gepegyleerde factor VIII-producten bij volwassenen.

Farmacokinetische parameters

In totaal werden 108 farmacokinetische profielen met één dosis van 50 IE/kg Esperoct geëvalueerd bij 69 patiënten. De farmacokinetische parameters voor één dosis zijn vergelijkbaar tussen jonge kinderen (0 tot 6 jaar) en oudere kinderen (6 tot 12 jaar) en tussen adolescenten (12 tot 17 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder).

Zoals verwacht leek de oplopende recuperatie lager te zijn, terwijl de klaring van het lichaamsgewicht aangepast aan het lichaamsgewicht hoger bleek te zijn bij kinderen in vergelijking met volwassenen en adolescenten. In het algemeen was er een trend van toename van de oplopende recuperatie en afnemende klaring (ml/uur/kg) met de leeftijd. Dit komt overeen met een hogere verdeling per kilo lichaamsgewicht bij kinderen dan bij volwassenen (tabel 6).

De farmacokinetische parameters voor één dosis, bepaald na 28 weken profylactische behandeling met Esperoct, waren consistent met de oorspronkelijke farmacokinetische parameters.

De farmacokinetische parameters voor één dosis Esperoct staan vermeld in tabel 6.

Tabel 6 Farmacokinetische parameters voor één dosis Esperoct 50 IE/kg bij PTP's naar leeftijd met behulp van de chromogene test (geometrisch gemiddelde [CV%])

Farmacokinetische parameter	0 tot 6 jaar (N=13)	6 tot 12 jaar (N=11)	12 tot 18 jaar (N=3)	18 jaar en ouder (N=42)
Aantal profielen	13	11	5	79
IR (IE/dl) per (IE/kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Maximale factor VIII-activiteit (IE/dl) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (uren)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC _{inf} (IE*uur/dl)	2.147 (47)	2.503 (42)	3.100 (44)	3.686 (35)
CL (ml/uur/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 (uren)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Afkortingen: AUC = gebied onder het factor VIII-activiteitstijdprofiel; t_{1/2} = terminale halfwaardetijd; MRT = gemiddelde verblijftijd; CL = klaring; V_{ss} = verdelingsvolume bij steady-state; IR = oplopende recuperatie (*incremental recovery*).

^a Oplopende recuperatie en factor VIII werden beoordeeld 30 min. na toediening voor patiënten van 12 jaar en ouder en 60 min. na toediening (eerste monster) voor kinderen jonger dan 12 jaar.

^b Berekening gebaseerd op 67 profielen.

In de pediatrische PUP-studie werd de IR beoordeeld bij 46 patiënten jonger dan 6 jaar na de eerste toediening, met een geometrisch gemiddelde (CV%) van 1,76 (34) [IE/dl]/[IE/kg]. Bij 17 van de 59

PUP's zonder remmers deden opeenvolgende metingen (d.w.z. 2 of meer) van tijdelijk verminderde IR zich voor binnen 5 tot 10 blootstellingsdagen (zie rubriek 4.4 voor meer details).

De gemiddelde dalspiegel FVIII-activiteit bij PTP's en PUP's naar leeftijd zijn samengevat in tabel 7.

Tabel 7 Gemiddelde dalspiegel FVIII-activiteit bij PTP's en PUP's naar leeftijd

Gemiddelde dalspiegel FVIII-activiteit	PTP's 60 IE/kg Esperoct profylaxe tweemaal wekelijks		PTP's 50 IE/kg Esperoct profylaxe elke 4^e dag		PUP's 60 IE/kg Esperoct profylaxe tweemaal wekelijks
Leeftijdsgroep bij aanvang	0-5 jaar	6-11 jaar	12-17 jaar	≥ 18 jaar	0-5 jaar
Aantal patiënten bijdragend aan de analyse	31	34	23	143	81
Aantal dalspiegels opgenomen in de analyse	144	161	112	722	355
Aantal dalspiegels onder LLOQ	62	43	16	107	128 ^a
Mixed model resultaten^b:					
Gemiddelde dalspiegel FVIII-activiteit (IE/dl)	1,2	2,0	2,7	3,0	1,5
95%-BI	0,8; 1,6	1,5; 2,7	1,8; 4,0	2,6; 3,5	1,1; 1,9

Afkortingen: LLOQ = laagste bepalingsgrens 'lower limit of quantification'

^a Plasma-activiteiten onder de onderste bepalingsgrens (LLOQ) van 0,009 IE/ml worden ingesteld op de helft van de LLOQ (0,0045 IE/ml).

^b Mixed model voor de logaritmisches getransformeerde plasma FVIII-activiteit met leeftijdsgroep als vast effect en patiënt als willekeurig effect. Afzonderlijke modellering wordt uitgevoerd voor elke profylaxebehandeling (dat wil zeggen voor elke doseringsfrequentie). De dalspiegel wordt teruggetransformeerd naar de natuurlijke schaal

Alleen voor-dosismetingen die zijn verzameld in de steady-state toestand voor de betreffende profylaxebehandeling worden opgenomen in de analyse.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Natriumchloride
L-histidine
Sucrose (E 473)
Polysorbaat 80 (E 433)
L-methionine
Calciumchloridedihydraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E 524)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E 507)

Oplosmiddel

Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden of gereconstitueerd worden met andere injectieoplossingen dan het meegeleverde natriumchloride-oplosmiddel.

Het gereconstitueerde product mag niet met andere geneesmiddelen worden toegediend via dezelfde slang of dezelfde container.

6.3 Houdbaarheid

Onaangebroken injectieflacon (voor reconstitutie):

3 jaar indien bewaard in de koelkast (2°C - 8°C).

Gedurende de houdbaarheidstermijn kan het product worden bewaard:

- bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 1 jaar
- of
- boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C}$ tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden.

Wanneer het geneesmiddel eenmaal buiten de koelkast is bewaard, mag het niet meer ter bewaring worden teruggeplaatst in de koelkast.

Noteer, in de daarvoor bestemde ruimte op de buitenverpakking, het begin van de bewaarperiode buiten de koelkast en de bewaartemperatuur.

Na reconstitutie (500 IE, 1.000 IE, 1.500 IE, 2.000 IE, 3.000 IE)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende:

- 24 uur indien bewaard in de koelkast (2°C - 8°C) of
- 4 uur bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ of
- 1 uur tussen $> 30^{\circ}\text{C}$ en 40°C , alleen wanneer het geneesmiddel voorafgaand aan de reconstitutie niet langer dan 3 maanden werd bewaard boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C}$ tot maximaal 40°C).

Na reconstitutie (4.000 IE, 5.000 IE)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende:

- 24 uur indien bewaard in de koelkast (2°C - 8°C) of
- 4 uur bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Vanuit een microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd bij gebruik en de omstandigheden voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruikers en wordt langer dan hierboven genoemd normaal gesproken niet aanbevolen, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

De gereconstitueerde oplossing moet in de injectieflacon worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Van toepassing op 500 IE, 1.000 IE, 1.500 IE, 2.000 IE, 3.000 IE

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) of tot maximaal 40°C en na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

Van toepassing op 4.000 IE, 5.000 IE

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) en na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking Esperoct bevat:

- 1 glazen injectieflacon (type I) met poeder, afgesloten met een chloorbutylrubber stop, een aluminium verzegeling met een plastic afbreekdop.
- 1 steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie
- 1 voorgevulde spuit met 4 ml oplosmiddel met eindstop (polypropyleen), een rubberen zuiger (broombutyl) en een afneembare rubberen afsluitdop (broombutyl)
- 1 zuigerstang (polypropyleen).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Esperoct moet intraveneus worden toegediend na reconstitutie van het poeder met het oplosmiddel geleverd in de spuit. Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos, zonder zichtbare deeltjes. Het gereconstitueerde geneesmiddel dient vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op zichtbare deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn. Gebruik geen oplossingen die niet helder zijn of die neerslag bevatten.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie de bijsluiter.

De toedieningssnelheid moet worden bepaald op geleide van het welbevinden van de patiënt, gedurende ongeveer 2 minuten.

U heeft ook een infusieset nodig (slang en vlindernaald), steriele alcoholdoekjes, gaasjes en pleisters. Deze materialen zijn niet bijgesloten in de Esperoct-verpakking.

Gebruik altijd een aseptische techniek.

Verwijderen

Gooi na injectie de spuit met de infusieset en de injectieflacon met de injectieflaconadapter op een veilige manier weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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
EU/1/19/1374/006
EU/1/19/1374/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2019
Datum van laatste verlenging: 09 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Novo Nordisk US Bio Production Inc.
9 Technology Drive
West Lebanon
New Hampshire
03784
United States

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): om te kunnen onderzoeken wat de potentiële effecten zijn van stapeling van PEG in de plexus choroideus in de hersenen en andere weefsels/organen, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van een post-autorisatie veiligheidsstudie volgens een vastgesteld protocol.	31/12/2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esperoct 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa pegol
(gepegyleerde menselijke stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 500 IE turoctocog alfa pegol (ongeveer 125 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**Poeder:**

natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren

Gedurende de houdbaarheidstermijn kan het product worden bewaard

- bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 1 jaar **of**
- boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden

Datum uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ of bij $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1374/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

esperoct 500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Esperoct 500 IE poeder voor injectie
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esperoct 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa pegol
(gepegyleerde menselijke stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 1.000 IE turoctocog alfa pegol (ongeveer 250 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**Poeder:**

natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren

Gedurende de houdbaarheidstermijn kan het product worden bewaard

- bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 1 jaar **of**
- boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ of bij $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1374/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

esperoet 1000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Esperoct 1.000 IE poeder voor injectie
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esperoct 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa pegol
(gepegyleerde menselijke stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 1.500 IE turoctocog alfa pegol (ongeveer 375 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**Poeder:**

natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren

Gedurende de houdbaarheidstermijn kan het product worden bewaard

- bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 1 jaar **of**
- boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ of bij $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1374/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

esperoet 1500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Esperoct 1.500 IE poeder voor injectie
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.500 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esperoct 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa pegol
(gepegyleerde menselijke stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 2.000 IE turoctocog alfa pegol (ongeveer 500 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**Poeder:**

natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren

Gedurende de houdbaarheidstermijn kan het product worden bewaard

- bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 1 jaar **of**
- boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ of bij $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1374/004

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

esperoct 2000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Esperoct 2.000 IE poeder voor injectie
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esperoct 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa pegol
(gepegyleerde menselijke stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 3.000 IE turoctocog alfa pegol (ongeveer 750 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**Poeder:**

natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren

Gedurende de houdbaarheidstermijn kan het product worden bewaard

- bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 1 jaar **of**
- boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ of bij $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1374/005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

esperoct 3000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Esperoct 3.000 IE poeder voor injectie
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esperoct 4.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa pegol
(gepegyleerde menselijke stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 4.000 IE turoctocog alfa pegol (ongeveer 1.000 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**Poeder:**

natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren

Gedurende de houdbaarheidstermijn kan het product worden bewaard

- bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 1 jaar **of**
- boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ of bij $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1374/006

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

esperoct 4000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Esperoct 4.000 IE poeder voor injectie
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esperoct 5.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa pegol
(gepegyleerde menselijke stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 5.000 IE turoctocog alfa pegol (ongeveer 1.250 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**Poeder:**

natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren

Gedurende de houdbaarheidstermijn kan het product worden bewaard

- bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 1 jaar **of**
- boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ of bij $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1374/007

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

esperoct 5000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Esperoct 5.000 IE poeder voor injectie
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Oplosmiddel voor Esperoct

natriumchloride 9 mg/ml

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4 ml

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Esperoct 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 4.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Esperoct 5.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa pegol (gepegyleerde humane stollingsfactor VIII (rDNA))

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Esperoct en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Esperoct en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Esperoct?

Esperoct bevat de werkzame stof turoctocog alfa pegol en is een langwerkend recombinant stollingsfactor VIII-product. Factor VIII is een eiwit dat van nature in het bloed voorkomt en helpt bloedingen te voorkomen en te stoppen.

Waarvoor wordt Esperoct gebruikt?

Esperoct wordt gebruikt om bloedingen te behandelen en te voorkomen bij mensen van alle leeftijdsgroepen met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).

Bij mensen met hemofilie A ontbreekt factor VIII of werkt deze niet op de juiste manier. Esperoct vervangt niet-goed werkende of ontbrekende factor VIII en helpt het bloed om stolsels te vormen op de plaats van de bloeding.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor turoctocog alfa pegol of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor hamstereiwitten.

Gebruik Esperoct niet als het bovenstaande van toepassing is op u. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Eerder gebruik van factor VIII-geneesmiddelen

Vertel het uw arts als u eerder met factor VIII-geneesmiddelen bent behandeld, vooral als u ooit eerder remmers (antilichamen) tegen het geneesmiddel heeft ontwikkeld, omdat er een grotere kans is dat dit opnieuw gebeurt.

Allergische reacties

Er is een kans dat u last krijgt van een plotselinge en ernstige allergische reactie (bijvoorbeeld een anafylactische reactie) op Esperoct.

Stop met de injectie en neem direct contact op met uw arts of een medische spoeddienst als u vroege verschijnselen van allergische reacties heeft. Deze vroege verschijnselen kunnen zijn: huiduitslag, netelroos (galbulten), jeukende huiduitslag met verdikking van de huid (kwaddels), jeuk op grote delen van de huid, rode en/of gezwollen lippen, tong, gezicht of handen, moeite met slikken of ademen, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst, bleke en koude huid, snelle hartslag, of duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken.

Ontwikkeling van 'factor VIII-remmers' (antilichamen)

Remmers (antilichamen) kunnen zich tijdens de behandeling met alle factor VIII-geneesmiddelen ontwikkelen.

- Vooral in grote aantallen zorgen deze remmers ervoor dat de behandeling niet goed meer werkt.
- U zult zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers.
- Als uw bloeding niet onder controle gehouden wordt met Esperoct, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- Verhoog niet de totale dosis Esperoct die u gebruikt om uw bloedingen te stoppen zonder uw arts te raadplegen.

Kathetergerelateerde problemen

Als u een katheter heeft waar medicijnen in uw bloed kunnen worden geïnjecteerd (centraal veneuze toegangspoort – CVAD), kunnen er infecties of bloedstolsels ontstaan op de katheterplaats.

Hartaandoening

Heeft u een hartaandoening of loopt u risico op een hartaandoening? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Esperoct nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Esperoct heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Verminderde factor VIII-activiteit bij niet eerder behandelde patiënten

Aan het begin van uw behandeling kan een verminderde factor VIII-activiteit optreden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als een bloeding niet onder controle wordt gebracht met Esperoct.

Verminderde factor VIII-activiteit bij eerder behandelde patiënten

Aan het begin van uw behandeling kan een verminderde factor VIII-activiteit optreden. Neem contact op met uw arts als uw bloeding niet onder controle wordt gebracht met uw gebruikelijke dosis Esperoct.

Esperoct bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 30,5 mg natrium (hoofdbestanddeel van keuken- en tafelsout) per bereide flacon. Dit komt overeen met 1,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Behandeling met Esperoct zal worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van mensen met hemofilie A.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem contact op met uw arts.

Hoe wordt dit middel gebruikt?

Esperoct wordt ingespoten in een ader (intraveneus), zie "Gebruiksaanwijzing van Esperoct" voor meer informatie.

Hoeveel van dit middel moet ik gebruiken?

Uw arts zal uw dosis voor u berekenen. Deze is afhankelijk van uw lichaamsgewicht en of het wordt gebruikt om een bloeding te voorkomen of te behandelen.

Om bloedingen te voorkomen

Voor kinderen (jonger dan 12 jaar) is de aanbevolen dosis Esperoct 65 IE per kg lichaamsgewicht tweemaal per week. Uw arts kan afhankelijk van uw behoefte kiezen voor een andere dosis of aanpassen hoe vaak de injecties worden gegeven.

Voor volwassenen en jongeren (12 jaar en ouder) is de aanbevolen dosis Esperoct 50 IE per kg lichaamsgewicht elke 4 dagen. Uw arts kan afhankelijk van uw behoefte kiezen voor een andere dosis of aanpassen hoe vaak de injecties worden gegeven.

Om bloedingen te behandelen

De dosis Esperoct wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht en de gewenste hoeveelheid factor VIII in het bloed. De gewenste hoeveelheid factor VIII is afhankelijk van de ernst en de plaats van de bloeding. Neem contact op met uw arts als uw bloeding niet onder controle wordt gebracht met uw gebruikelijke dosis Esperoct

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor kinderen (jonger dan 12 jaar) is de aanbevolen dosis Esperoct 65 IE per kg lichaamsgewicht tweemaal per week.

Jongeren (12 jaar of ouder) kunnen dezelfde dosis gebruiken als volwassenen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Esperoct heeft gebruikt dan zou moeten, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Gebruik Esperoct altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Neem contact op met uw arts als u twijfelt. Voor meer informatie, zie "Ontwikkeling van 'factor VIII-remmers' (antilichamen)" in rubriek 2.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeet, injecteert u de gemiste dosis zodra u zich dat herinnert. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga verder met de volgende injectie zoals gepland en ga verder volgens het advies van uw arts. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Esperoct zonder uw arts te raadplegen.

Als u stopt met het gebruik van Esperoct bent u misschien niet meer beschermd tegen bloedingen of mogelijk stopt een huidige bloeding niet. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties (overgevoeligheid)

Stop de injectie onmiddellijk als u ernstige en plotselinge allergische reacties (anafylactische reacties) krijgt. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts of een medische spoeddienst als u vroege verschijnselen van een allergische reactie heeft, zoals:

- moeite met slikken of ademen
- piepende ademhaling
- gevoel van beklemming op de borst
- rode en/of gezwollen lippen, tong, gezicht of handen
- huiduitslag, netelroos (galbulten), jeukende huiduitslag met verdikking van de huid (kwaddels) of jeuk
- bleke en koude huid, snelle hartslag en/of duizeligheid (lage bloeddruk)
- hoofdpijn, misselijkheid of braken.

Ontwikkeling van 'factor VIII-remmers' (antilichamen)

Als u al eerder meer dan 150 dagen behandeling met factor VIII heeft ondergaan, kunnen zich remmers (antilichamen) ontwikkelen (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers). Als dit gebeurt, is het mogelijk dat uw geneesmiddel niet meer goed werkt en kunt u aanhoudende bloedingen hebben. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Zie "Ontwikkeling van 'factor VIII-remmers' (antilichamen)" in rubriek 2.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij Esperoct**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- factor VIII-remmers (antilichamen) bij patiënten die niet eerder met factor VIII werden behandeld.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- huidreacties op de injectieplaats
- jeuk (pruritus)
- roodheid van de huid (erytheem)
- huiduitslag.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- allergische reacties (overgevoeligheid). Deze kunnen ernstig worden en kunnen levensbedreigend zijn, zie "Allergische reacties (overgevoeligheid)" hierboven voor meer informatie
- factor VIII-remmers (antilichamen) bij patiënten die eerder met factor VIII werden behandeld.

Andere mogelijke bijwerkingen (frequentie niet bekend)

Verminderde factor VIII-activiteit in afwezigheid van factor VIII-remmers.

Aan het begin van uw behandeling kan er een tijdelijke reactie van uw immuunsysteem optreden, waardoor uw geneesmiddel mogelijk minder goed werkt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de etiketten van de injectieflacon en de voorgevulde spuit na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Vóór mengen (voordat het poeder met het oplosmiddel wordt gemengd):

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Esperoct kan worden bewaard

- bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 1 jaar binnen de houdbaarheidstermijn van het product **of**
- boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C}$ tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden binnen de houdbaarheidstermijn van het product.

Noteer de datum en de bewaartemperatuur in de daarvoor bestemde ruimte op de doos op het moment dat u Esperoct buiten de koelkast gaat bewaren.

Wanneer u het product eenmaal uit de koelkast heeft gehaald om te bewaren, mag u het niet opnieuw in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na mengen (nadat het poeder is gemengd met het oplosmiddel – 500 IE, 1.000 IE, 1.500 IE, 2.000 IE, 3.000 IE):

Zodra u Esperoct heeft gemengd, moet het onmiddellijk worden gebruikt. Als u de gemengde oplossing niet onmiddellijk kunt gebruiken, moet het worden gebruikt binnen

- 24 uur indien bewaard in de koelkast (2°C - 8°C) **of**
- 4 uur indien bewaard $\leq 30^{\circ}\text{C}$ **of**
- 1 uur indien bewaard tussen $> 30^{\circ}\text{C}$ en 40°C , alleen wanneer het geneesmiddel voorafgaand aan het mengen niet langer dan 3 maanden werd bewaard boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C}$ tot maximaal 40°C).

Na mengen (nadat het poeder is gemengd met het oplosmiddel – 4.000 IE, 5.000 IE):

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende:

- 24 uur indien bewaard in de koelkast (2°C - 8°C) **of**
- 4 uur bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Het poeder in de injectieflacon is wit tot gebroken wit van kleur. Gebruik het poeder niet als de kleur is veranderd.

De gemengde oplossing moet helder en kleurloos zijn. Gebruik de gemengde oplossing niet als deze deeltjes bevat of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is turoctocog alfa pegol (gepegyleerde humane stollingsfactor VIII (rDNA)). Elke injectieflacon Esperoct bevat nominaal 500, 1.000, 1.500, 2.000, 3.000, 4.000 of 5.000 IE turoctocog alfa pegol.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, natriumchloride, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide en zoutzuur.
- De stoffen in het oplosmiddel zijn natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en water voor injecties.

Zie rubriek 2 “Esperoct bevat natrium”.

Na mengen met het meegeleverde oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie) bevat de klaargemaakte oplossing voor injectie respectievelijk 125, 250, 375, 500, 750, 1.000 of 1.250 IE turoctocog alfa pegol per ml (afhankelijk van de sterkte van turoctocog alfa pegol, te weten 500, 1.000, 1.500, 2.000, 3.000, 4.000 of 5.000 IE).

Hoe ziet Esperoct eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Esperoct is verkrijgbaar in verpakkingen met 500 IE, 1.000 IE, 1.500 IE, 2.000 IE, 3.000 IE, 4.000 IE of 5.000 IE. Elke verpakking Esperoct bevat een injectieflacon met wit tot gebroken wit poeder, een voorgevulde 4 ml-spuut met een helder, kleurloos oplosmiddel, een zuigerstang en een injectieflaconadapter.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Denemarken

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing van Esperoct

Lees deze aanwijzingen goed voordat u Esperoct gebruikt.

Esperoct wordt geleverd als een poeder. Voor injectie moet het worden gemengd met het oplosmiddel dat wordt geleverd in de spuit. Het oplosmiddel is een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Het gemengde product moet in uw ader worden ingespoten (intraveneuze (i.v.) injectie). De materialen in deze verpakking zijn ontwikkeld om Esperoct te mengen en in te spuiten.

U heeft ook nodig:

- een infusieset (vlindernaald met slang)
- steriele alcoholdoekjes
- gaasjes en pleisters.

Deze materialen zijn niet bijgesloten in de Esperoct-verpakking.

Gebruik het materiaal niet zonder duidelijke uitleg van uw arts of verpleegkundige.

Was altijd uw handen en verzeker u ervan dat de ruimte om u heen schoon is.

Wanneer u geneesmiddel klaarmaakt en dit rechtstreeks in een ader spuit, is het belangrijk om een **schone en ziektekiemvrije (aseptische) werkwijze toe te passen**. Een onjuiste werkwijze kan ziektekiemen inbrengen die het bloed kunnen infecteren.

Open de verpakking van de materialen pas als u klaar bent om deze te gebruiken.

Gebruik de materialen niet als deze gevallen of beschadigd zijn. Gebruik dan een nieuwe verpakking.

Gebruik de materialen niet na de uiterste houdbaarheidsdatum. Gebruik dan een nieuwe verpakking. De uiterste houdbaarheidsdatum staat vermeld op de doos, op de injectieflacon, op de injectieflaconadapter en op de voorgevulde spuit.

Gebruik de materialen niet als u denkt dat deze besmet zijn. Gebruik dan een nieuwe verpakking.

Gooi de materialen niet weg totdat u de gemengde oplossing heeft ingespoten.

De materialen zijn voor eenmalig gebruik.

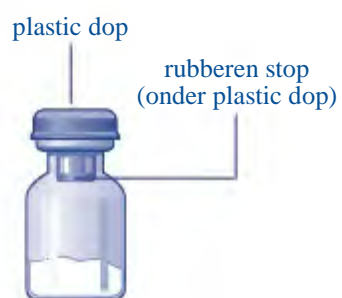
Inhoud

De verpakking bevat:

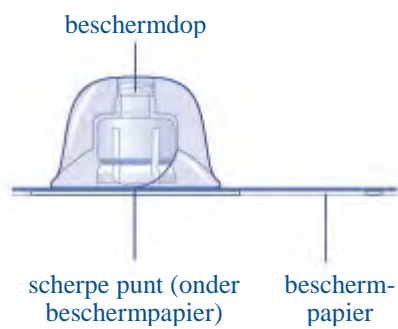
- 1 injectieflacon met Esperoct-poeder
- 1 injectieflaconadapter
- 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel
- 1 zuigerstang (bevindt zich onder de spuit)

Overzicht

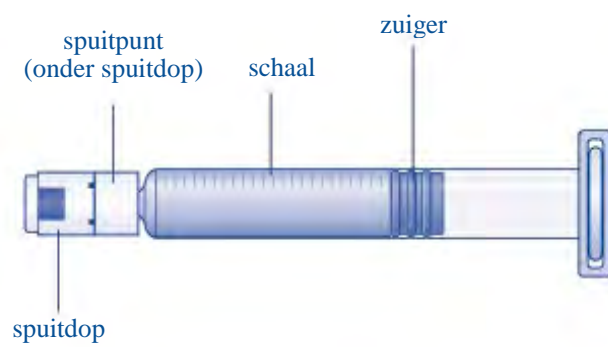
Injectieflacon met Esperoct-poeder



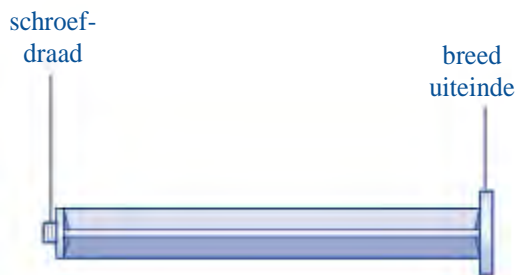
Injectieflaconadapter



Voorgevulde spuit met oplosmiddel



Zuigerstang



1. Klaarmaken van de injectieflacon en de spuit

- **Pak het aantal Esperoct-verpakkingen dat nodig is.**
- **Controleer de houdbaarheidsdatum.**
- **Controleer de naam, sterkte en kleur** van de verpakking en verzeker u ervan dat de verpakking het juiste product bevat.
- **Was uw handen** en laat ze goed drogen aan de lucht of gebruik een schone handdoek.
- Haal de injectieflacon, de injectieflaconadapter en de voorgevulde spuit uit de doos. **Laat de zuigerstang onaangeraakt in de doos.**
- **Laat de injectieflacon en de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen.** U kunt dit doen door deze in uw handen te houden tot ze zo warm aanvoelen als uw handen, zie afbeelding A.



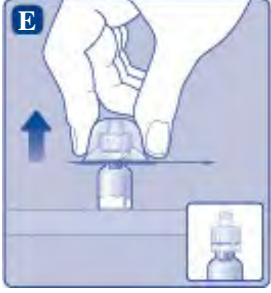
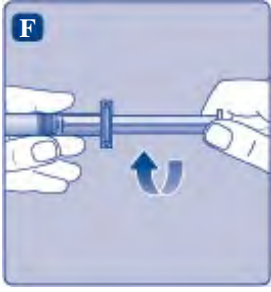
Gebruik geen andere manier om de injectieflacon en de voorgevulde spuit op te warmen.







- **Verwijder de plastic dop** van de injectieflacon. Als de plastic dop los zit of ontbreekt, gebruik de injectieflacon dan niet.
- **Reinig de rubberen stop met een steriel alcoholdoekje** en laat deze voor gebruik enkele seconden drogen aan de lucht om er zeker van te zijn dat deze zo ziektekienvrij mogelijk is.

Raak de rubberen stop niet aan met uw vingers omdat dit ziektekiemen kan overdragen.



<p>2. Bevestig de injectieflaconadapter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwijder het beschermpapier van de injectieflaconadapter. <p>Gebruik de injectieflaconadapter niet als het beschermpapier niet helemaal dichtgeplakt is of als het gescheurd is.</p> <p>Haal de injectieflaconadapter niet uit de beschermdop met uw vingers. Als u de scherpe punt op de injectieflaconadapter aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen.</p>	 <p>Diagram C shows a hand peeling the protective paper off the adapter. A blue arrow indicates the direction of the peel.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Plaats de injectieflacon op een vlakke en stevige ondergrond. • Draai de beschermdop om en druk de injectieflaconadapter op de injectieflacon. <p>Haal de injectieflaconadapter niet meer van de injectieflacon zodra deze bevestigd is.</p>	 <p>Diagram D shows the adapter being pressed onto the vial. A blue arrow indicates the downward pressure.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Knijp zachtjes in de beschermdop met uw duim en wijsvinger zoals op de tekening weergegeven is. • Verwijder de beschermdop van de injectieflaconadapter. <p>Haal de injectieflaconadapter niet van de injectieflacon wanneer u de beschermdop verwijdt.</p>	 <p>Diagram E shows the cap being lifted off the adapter. A blue arrow indicates the upward movement. An inset shows the vial with the adapter still attached.</p>
<p>3. Bevestig de zuigerstang en de spuit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pak de zuigerstang bij het brede uiteinde vast en neem deze uit de doos. Raak de zijkanten en het schroefdraad van de zuigerstang niet aan. Als u de zijkanten of het schroefdraad aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen. • Bevestig onmiddellijk de zuigerstang in de spuit door deze met de klok mee in de zuiger in de voorgevulde spuit te draaien totdat u weerstand voelt. 	 <p>Diagram F shows the plunger rod being inserted into the syringe. A blue arrow indicates the clockwise rotation.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Verwijder de spuitdop van de voorgevulde spuit door deze naar beneden te buigen totdat deze afbreekt bij de perforatierand. <p>Raak de punt van de spuit onder de spuitdop niet aan. Als u de punt van de spuit aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen.</p> <p>Als de spuitdop loszit of ontbreekt, gebruik de voorgevulde spuit dan niet.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Schroef de voorgevulde spuit stevig op de injectieflaconadapter totdat u weerstand voelt. 	
<p>4. Meng het poeder met het oplosmiddel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd de voorgevulde spuit een beetje schuin, met de injectieflacon naar beneden gericht. • Druk de zuigerstang in om al het oplosmiddel in de injectieflacon te spuiten. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Houd de zuigerstang ingedrukt en draai de injectieflacon rustig rond tot alle poeder is opgelost. <p>Schud de injectieflacon niet omdat dit schuimvorming veroorzaakt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controleer de gemengde oplossing. Deze moet helder en kleurloos zijn en er mogen geen deeltjes zichtbaar zijn. Als u deeltjes of verkleuring ziet mag u de oplossing niet gebruiken. Gebruik dan een nieuwe verpakking. 	
<p>Het wordt aangeraden om Esperoct onmiddellijk te gebruiken nadat het gemengd is.</p> <p>Als u de gemengde Esperoct-oplossing niet onmiddellijk kunt gebruiken (van toepassing op 500 IE, 1.000 IE, 1.500 IE, 2.000 IE, 3.000 IE), moet het worden gebruikt binnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 uur wanneer het bewaard is geweest in de koelkast (2°C - 8°C) of • 4 uur bij bewaring ≤ 30°C of 	

- 1 uur bij bewaring tussen $> 30^{\circ}\text{C}$ en 40°C , alleen wanneer het geneesmiddel voorafgaand aan het mengen niet langer dan 3 maanden werd bewaard boven kamertemperatuur ($> 30^{\circ}\text{C}$ tot maximaal 40°C).

Als u de gemengde Esperoct-oplossing niet onmiddellijk kunt gebruiken (van toepassing op 4.000 IE, 5.000 IE), moet het worden gebruikt binnen:

- 24 uur wanneer het bewaard is geweest in de koelkast ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) of
- 4 uur bij bewaring $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Bewaar het gemengde product in de injectieflacon.

De gemengde oplossing niet in de vriezer en niet in de spuiten bewaren.

Bewaar de gemengde oplossing niet in direct licht.





Als u een hogere dosis nodig heeft dan in 1 injectieflacon zit, herhaal dan stappen **A** tot en met **J** met extra injectieflacons, injectieflaconadapters en voorgevulde spuiten totdat u de benodigde dosis heeft.

- **Houd de zuigerstang volledig ingedrukt.**
- **Draai de spuit met de injectieflacon erop ondersteboven.**
- **Druk niet meer op de zuigerstang en laat deze vanzelf langzaam terugglijden**, terwijl de spuit zich vult met de gemengde oplossing.
- **Trek de zuigerstang een beetje naar beneden** om de gemengde oplossing in de spuit te zuigen.
- **Als u niet al het gemengde geneesmiddel uit de injectieflacon hoeft te gebruiken**, gebruik dan de schaalverdeling op de spuit om de dosis die u nodig heeft op te zuigen, zoals verteld door uw arts of verpleegkundige.

Als er op enig moment lucht in de spuit zit, spuit de lucht dan terug in de injectieflacon.
- **Tik zachtjes op de spuit**, terwijl u de injectieflacon ondersteboven houdt, zodat eventuele luchtbellen naar boven gaan.
- **Duw de zuigerstang langzaam in** totdat alle luchtbellen verdwenen zijn.



<ul style="list-style-type: none"> • Schroef de injectieflaconadapter met de injectieflacon los. <p>Raak de spuitpunt niet aan. Als u de spuitpunt van de spuit aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen.</p>	
<p>5. Inspuiten van de gemengde oplossing</p> <p>Esperoct is nu klaar om in uw ader te worden ingespoten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spuit de gemengde oplossing in zoals verteld door uw arts of verpleegkundige. • Spuit langzaam in, gedurende ongeveer 2 minuten. <p>Meng Esperoct niet met andere intraveneuze infusies of geneesmiddelen.</p> <p>Het injecteren van Esperoct via naaldloze verbindingstukken voor intraveneuze (IV) katheters</p> <p>Waarschuwing: de voorgevulde injectiespuit is gemaakt van glas en is ontworpen om te passen op standaard luer-lock-verbindingen. Sommige naaldloze verbindingstukken met een inwendige scherpe punt (spike) passen niet op de voorgevulde injectiespuit. Hierdoor kan toediening van het geneesmiddel verhinderd worden en kan het naaldloze verbindingstuk beschadigd raken.</p> <p>De oplossing injecteren via een centraal veneuze toegangspoort (CVAD) zoals een centraal veneuze katheter of een subcutane poort:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas een schone en ziektekiemvrije (aseptische) werkwijze toe. Volg de instructies voor correct gebruik van uw verbindingstuk en CVAD, in overleg met uw arts of verpleegkundige. • Voor het injecteren in een CVAD kan het gebruik van een plastic spuit met een inhoud van 10 ml nodig zijn om de gemengde vloeistof op te trekken. Dit moet dan direct na stap J gedaan worden. • Als de CVAD-slang voor of na de Esperoct-injectie gespoeld moet worden, gebruik dan een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie. 	
<p>Verwijderen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gooi na toediening alle ongebruikte Esperoct-oplossing, de spuit met de infusieset, de injectieflacon met de injectieflaconadapter en andere afvalmaterialen op een veilige manier weg zoals verteld door uw apotheker. <p>Gooi het niet weg met het huishoudelijk afval.</p>	
<p>Haal het materiaal niet uit elkaar voordat u het weggooit.</p> <p>Gebruik het materiaal niet opnieuw.</p>	