

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Esperoct 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 4 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 5 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Esperoct 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 500 UI de turoctocog alfa pégol*.
Après reconstitution, 1 ml de solution contient approximativement 125 UI de turoctocog alfa pégol.

Esperoct 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 1 000 UI de turoctocog alfa pégol*.
Après reconstitution, 1 ml de solution contient approximativement 250 UI de turoctocog alfa pégol.

Esperoct 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 1 500 UI de turoctocog alfa pégol*.
Après reconstitution, 1 ml de solution contient approximativement 375 UI de turoctocog alfa pégol.

Esperoct 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 2 000 UI de turoctocog alfa pégol*.
Après reconstitution, 1 ml de solution contient approximativement 500 UI de turoctocog alfa pégol.

Esperoct 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 3 000 UI de turoctocog alfa pégol*.
Après reconstitution, 1 ml de solution contient approximativement 750 UI de turoctocog alfa pégol.

Esperoct 4 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 4 000 UI de turoctocog alfa pégol*.
Après reconstitution, 1 ml de solution contient approximativement 1 000 UI de turoctocog alfa pégol.

Esperoct 5 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 5 000 UI de turoctocog alfa pégol*.
Après reconstitution, 1 ml de solution contient approximativement 1 250 UI de turoctocog alfa pégol.

Le titre (UI) est déterminé par dosage chromogénique, selon la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de turoctocog alfa pégol est d'environ 9 500 UI/mg de protéine.

La substance active, le turoctocog alfa pégol, est un conjugué covalent de la protéine turoctocog alfa* avec un polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa.

*Facteur VIII de coagulation humain produit par la technique de l'ADN recombinant sur lignée cellulaire ovarienne d'hamster chinois (CHO) et préparé sans addition de protéines d'origine humaine ou animale lors des étapes de culture cellulaire, de purification, conjugaison ou de formulation d'Esperoct.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon reconstitué contient 30,5 mg de sodium (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche à blanchâtre.

Le solvant est une solution limpide et incolore.

pH : 6,9.

Osmolalité : 590 mOsmol/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitemen et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Esperoct peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Surveillance du traitement

Au cours du traitement, une mesure appropriée du taux d'activité de coagulation du facteur VIII est recommandée afin de guider les ajustements du schéma posologique d'Esperoct, le cas échéant. Selon les patients, la réponse au facteur VIII peut varier, entraînant des demi-vies et des taux de récupération variables. Une dose déterminée selon le poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients présentant une insuffisance pondérale ou un surpoids. En cas d'intervention chirurgicale majeure, un suivi du traitement substitutif par des mesures de l'activité plasmatique de facteur VIII est indispensable.

L'activité du facteur VIII d'Esperoct peut être mesurée en utilisant les tests de coagulation conventionnels du facteur VIII, le test chromogénique et le test en une étape.

Lors de l'utilisation d'un test de coagulation in vitro en une étape basé sur le temps de céphaline activée (TCA) pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons sanguins des patients, les résultats de l'activité du facteur VIII plasmatique peuvent être significativement impactés à la fois par

le type de réactif pour le TCA et par l'éton de référence utilisé dans le test. En cas d'utilisation du test de coagulation en une étape, certains réactifs à base de silice doivent être évités car ils provoquent une sous-estimation. Par ailleurs, il peut y avoir des différences significatives entre les résultats obtenus par un test de coagulation en une étape basé sur le TCA et le test chromogénique selon la Pharmacopée Européenne. Ceci a son importance en particulier lors d'un changement de laboratoire et/ou de réactifs utilisés dans le test.

Posologie

La dose, l'intervalle entre les administrations et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, du taux cible de l'activité de facteur VIII ainsi que de l'état clinique du patient. Le nombre d'unités de facteur VIII administré s'exprime en Unités Internationales (UI), ce qui correspond au standard de concentration actuel de l'OMS pour les produits de facteur VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au taux plasmatique humain normal), soit en Unités Internationales par dl (par rapport au Standard International actuel pour le facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans 1 ml de plasma humain.

Traitemen à la demande et traitement des épisodes hémorragiques

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 2 UI/dl.

La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl).

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à l'efficacité clinique, au cas par cas.

Les instructions concernant la posologie d'Esperoc l lors du traitement à la demande et lors du traitement des épisodes hémorragiques sont présentées dans le tableau 1. Un taux d'activité du facteur VIII plasmatique doit être maintenu à un taux égal ou supérieur aux taux plasmatiques décrits (en UI par dl ou % de la normale). Pour le traitement des hémorragies, une dose unique maximale d'Esperoc de 75 UI/kg et une dose totale maximale de 200 UI/kg/24 heures peuvent être administrées.

Tableau 1 Instructions pour le traitement des épisodes hémorragiques avec Esperoc

Intensité de l'hémorragie	Taux de FVIII nécessaire (UI/dl ou % de la normale) ^a	Fréquence des injections (heures)	Durée du traitement
Légère Début d'hémarthrose, hémorragie musculaire légère ou hémorragie buccale légère	20 à 40	12 à 24	Jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique
Modérée Hémarthrose, hémorragie musculaire, hématome plus étendus	30 à 60	12 à 24	Jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique

Intensité de l'hémorragie	Taux de FVIII nécessaire (UI/dl ou % de la normale) ^a	Fréquence des injections (heures)	Durée du traitement
Hémorragies sévères ou mettant en jeu le pronostic vital	60 à 100	8 à 24	Jusqu'à la disparition du risque vital

^a La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl).

Prise en charge péri-opératoire

Le taux et les intervalles d'injection dans le cas d'une chirurgie dépendent de la procédure et de la pratique locale. Une dose unique maximale d'Esperoct de 75 UI/kg et une dose totale maximale de 200 UI/kg/24 heures peuvent être administrées.

La fréquence des injections et la durée du traitement doivent toujours être ajustées individuellement en fonction de la réponse clinique pour chaque patient.

Le tableau 2 fournit des recommandations générales pour la détermination des posologies d'Esperoct lors de la prise en charge péri-opératoire. Il convient de maintenir une activité de facteur VIII égale ou supérieure à l'intervalle de référence.

Tableau 2 Instructions pour la détermination des posologies d'Esperoct lors de la prise en charge péri-opératoire

Type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dl) ^a	Fréquence des injections (heures)	Durée du traitement
Chirurgie mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Dans l'heure précédant la chirurgie Répéter au bout de 24 heures si nécessaire	Injection unique ou répétée toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Chirurgie majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Dans l'heure précédant la chirurgie afin d'obtenir une activité du facteur VIII dans les limites des valeurs cibles Répéter toutes les 8 à 24 heures pour maintenir une activité du facteur VIII dans les limites des valeurs cibles	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures si nécessaire jusqu'à obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie. Envisager de poursuivre le traitement pendant 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl)

^a La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unité (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl).

Prophylaxie

La dose recommandée chez les adultes est de 50 UI d'Esperoct par kg de poids corporel tous les 4 jours.

Les doses et intervalles d'administration peuvent être ajustés en fonction du taux de facteur VIII obtenu et du profil hémorragique individuel.

Population pédiatrique

Chez les adolescents (âgés de 12 ans et plus), la dose recommandée est la même que celle des adultes.

La dose recommandée en prophylaxie chez les enfants âgés de moins de 12 ans est de 65 UI par kg de poids corporel (50 à 75 UI/kg) administrée deux fois par semaine. Les doses et intervalles d'administration peuvent être ajustés en fonction du taux de facteur VIII obtenu et du profil hémorragique individuel.

Pour plus d'informations sur l'usage pédiatrique, voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

Esperoct est réservé à une utilisation intraveineuse.

Esperoct doit être administré par injection intraveineuse (pendant environ 2 minutes) après reconstitution de la poudre avec les 4 ml de solvant fourni (solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réactions allergiques connues aux protéines de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec Esperoct. Le produit contient des traces de protéines de hamster, qui peuvent provoquer des réactions allergiques chez certains patients. En cas d'apparition de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoce de réactions d'hypersensibilité notamment : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc anaphylactique, le traitement médical standard du choc doit être mis en place.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients présentant une hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines (IgG) dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda (UB) par ml de plasma en utilisant le test de Bethesda modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la sévérité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition mais persiste pendant toute la vie, bien que le risque soit peu fréquent.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs. D'une manière générale, tous les patients traités par des facteurs VIII de coagulation doivent être surveillés attentivement par une observation clinique appropriée et des tests biologiques afin de détecter l'apparition d'inhibiteurs. Si les taux attendus d'activité plasmatique du facteur VIII ne sont

pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée avec une dose appropriée, un test de dépistage de la présence d'inhibiteurs du facteur VIII doit être effectué. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut se révéler inefficace ; dans ce cas, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. Ces patients doivent être pris en charge par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Diminution de l'activité du facteur VIII chez des patients préalablement traités

D'après les rapports post-commercialisation, une diminution de l'activité du facteur VIII en l'absence d'inhibiteurs du facteur VIII détectables a été rapportée chez des patients préalablement traités (PPT). La diminution de l'activité du facteur VIII a été observée au moment du passage à Esperoct et peut, dans certains cas, avoir été associée à des anticorps anti-PEG. Une détermination appropriée de l'activité du facteur VIII lors du passage à Esperoct doit être envisagée.

Voir rubrique 4.8 pour plus d'informations.

Évènements cardiovasculaires

Chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, une thérapie de substitution en facteur VIII peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter

Si un dispositif pour accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au dispositif, incluant infections locales, bactériémie et thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

Chez 31 des 59 patients non préalablement traités (PNPT), une diminution de la récupération progressive (RP) du facteur VIII a été observée en l'absence d'inhibiteurs du facteur VIII détectables dans les essais cliniques. Parmi eux, 14 patients avaient une seule mesure de RP diminuée, tandis que 17 patients avaient au moins 2 mesures consécutives de RP diminuée au cours de 5 à 10 jours d'exposition (JE). La diminution de la RP était transitoire et la RP est revenue à $> 0,6$ (UI/dl)/(UI/kg) entre 15 et 70 JE. La diminution de la RP a été observée avec une augmentation des titres d'anticorps IgG anti-PEG chez les PNPT sans inhibiteurs du facteur VIII. Des mesures consécutives de RP diminuée pourraient potentiellement être associées à une diminution de l'efficacité au cours de cette période. Une surveillance des patients pédiatriques, notamment de l'activité du facteur VIII après l'administration du traitement, est recommandée. Si une hémorragie n'est pas contrôlée avec la dose recommandée d'Esperoct et/ou si les taux attendus d'activité du facteur VIII ne sont pas atteints en l'absence d'inhibiteurs du FVIII, l'ajustement de la dose et de la fréquence d'administration ou l'interruption du traitement doit être envisagé.

Considérations liées aux excipients

Ce médicament contient 30,5 mg de sodium par flacon reconstitué, équivalent à 1,5 % de l'apport journalier maximum recommandé par l'OMS soit 2 g de sodium pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction du facteur VIII de coagulation humain (ADNr) avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec le facteur VIII. En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation du facteur VIII lors de la grossesse ou de l'allaitement. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Esperoct n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angioédème, brûlure et piqûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc anaphylactique).

L'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster, associée à des réactions d'hypersensibilité, a été très rarement observée.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec Esperoct. Si de tels inhibiteurs apparaissent, cela se manifestera par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables observés dans le cadre de six études cliniques chez un total de 270 PPT et 81 PNPT présentant une hémophilie A sévère (< 1 % d'activité du facteur VIII endogène) et sans antécédent d'inhibiteurs sont listées dans le tableau 3. Les catégories d'effets indésirables présentées dans le tableau 3 respectent la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (CSO et termes préférentiels).

Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel	Fréquence (PPT)	Fréquence (PNPT)
Affections hémato-génétiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII*	Peu fréquent	Très fréquent**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent	-
	Érythème	Fréquent	Fréquent
	Rash	Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection***	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité médicamenteuse	-	Fréquent
	Hypersensibilité	Peu fréquent	-

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel	Fréquence (PPT)	Fréquence (PNPT)
Investigations	Taux du facteur VIII de coagulation diminué	Fréquence indéterminée****	-

* Le patient avec inhibiteurs du facteur VIII confirmés a été identifié par un résultat au test initial de dépistage de la présence d'inhibiteurs du facteur VIII de $\geq 0,6$ Unité Bethesda (UB) confirmé dans un second échantillon prélevé au maximum 2 semaines plus tard.

** Incluant les patients avec inhibiteurs du facteur VIII confirmés chez les patients à risque (avec au moins 10 jours d'exposition).

*** Termes préférentiels inclus dans les réactions au site d'injection : réaction au site d'injection, hématome au site de ponction vasculaire, réaction au site de perfusion, érythème au site d'injection, rash au site d'injection, douleur au site de ponction vasculaire et œdème au site d'injection.

**** D'après les rapports post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Inhibiteurs du facteur VIII

Un cas confirmé d'inhibiteurs du facteur VIII est survenu chez un patient âgé de 18 ans précédemment traité en prophylaxie avec Esperoct. Le patient présentait une inversion de l'intron 22 du gène du facteur VIII et un risque élevé de développer des inhibiteurs du facteur VIII.

Il n'y a pas d'indication d'augmentation du risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII sous traitement par Esperoct par rapport aux autres produits contenant du facteur VIII.

Anticorps anti-médicament

Il y a eu un cas d'anticorps anti-médicament persistants associé au cas confirmé d'inhibiteurs du facteur VIII (voir *Inhibiteurs du facteur VIII* ci-dessus). Trois patients ont présenté des résultats transitoirement positifs pour les anticorps anti-médicament après l'administration d'Esperoct, mais aucune corrélation avec les événements indésirables n'a pu être établie.

Anticorps anti-PEG

Au cours du programme d'étude clinique, trente-sept patients avaient des anticorps anti-PEG préexistants avant l'administration d'Esperoct. Vingt des 37 patients étaient négatifs pour les anticorps anti-PEG après l'administration d'Esperoct. Dix-sept patients ont développé transitoirement des anticorps anti-PEG à faible titre. Aucune corrélation avec les événements indésirables n'a pu être établie.

D'après les rapports post-commercialisation, l'apparition d'anticorps anti-PEG a également été observée au moment du passage à Esperoct. Chez certains patients, les anticorps anti-PEG ont pu être associés à un niveau d'activité du FVIII plus faible que prévu.

Population pédiatrique

Aucune différence au niveau du profil de sécurité n'a été observée entre les enfants et les adultes préalablement traités.

Chez certains PNPT, une diminution temporaire de la RP du facteur VIII a été observée en l'absence d'inhibiteurs du facteur VIII détectables (voir rubrique 4.4 pour plus de détails).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec des facteurs VIII de coagulation recombinants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteur VIII de coagulation sanguine, Code ATC : B02BD02.

Mécanisme d'action

Le turoctocog alfa pégol est un produit de facteur VIII recombinant humain purifié (rFVIII) disposant d'un polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa conjugué à la protéine. Le PEG est fixé au O-glycane lié au domaine B tronqué du rFVIII (turoctocog alfa). Le mécanisme d'action du turoctocog alfa pégol est basé sur le remplacement du facteur VIII déficient ou absent chez les patients présentant une hémophilie A.

Lorsque le turoctocog alfa pégol est activé par la thrombine au niveau de la blessure, le domaine B contenant le fragment PEG et la région a3 sont clivés, produisant ainsi le facteur VIII recombinant activé (rFVIIIa) qui a une structure similaire au facteur VIIIa endogène.

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Lorsque le FVIII est injecté à un patient hémophile, il se lie au facteur von Willebrand dans la circulation sanguine du patient. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée au chromosome X, due à une diminution du taux de facteur VIII:C et qui se caractérise par des hémorragies multiples au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, spontanées ou à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical. Grâce à un traitement substitutif de facteur VIII, le taux plasmatique en FVIII est augmenté, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance hémorragique.

Efficacité clinique pendant la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques

L'efficacité clinique d'Esperoct en prophylaxie et dans le traitement des hémorragies a été étudiée dans sept études cliniques prospectives multicentriques. Tous les patients présentaient une hémophilie A sévère.

À noter que le taux annualisé d'hémorragies (TAH) n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteurs et entre les différentes études cliniques.

Prophylaxie chez les adultes et les adolescents

L'efficacité d'Esperoct en prophylaxie et dans le traitement des hémorragies a été évaluée dans une étude non contrôlée, en ouvert, chez des adolescents et adultes âgés de 12 ans et plus, présentant une hémophilie A sévère. L'effet prophylactique d'Esperoct a été démontré à la dose de 50 UI par kg de poids corporel tous les 4 jours ou tous les 3 à 4 jours (deux fois par semaine) chez 175 patients. Le taux annualisé d'hémorragies (TAH) médian chez les adultes et les adolescents recevant Esperoct était de 1,18 (écart interquartile [EI] : 0,00 ; 4,25), alors que le TAH spontanées était de 0,00 (EI : 0,00 ; 1,82), le TAH traumatiques était de 0,00 (EI : 0,00 ; 1,74) et le TAH articulaires était de 0,85 (EI : 0,00 ; 2,84). Lors de l'inclusion des imputations (remplacement des données manquantes pour les patients retirés par une valeur de substitution), le taux annualisé d'hémorragies (TAH) médian estimé de tous les saignements était de 3,70 (IC 95 % : 2,94 ; 4,66). Parmi les 175 adultes et adolescents en prophylaxie, 70 (40 %) n'ont présenté aucune hémorragie. La consommation annuelle moyenne en prophylaxie était de 4 641 UI/kg.

Les adultes et adolescents qui ont eu une fréquence de saignements faible, de 0 à 2 épisodes hémorragiques pendant les 6 derniers mois, et qui avaient pris au moins 50 doses d'Esperoct ont eu la

possibilité d'être randomisés dans le groupe de traitement prophylactique tous les 7 jours (75 UI/kg tous les 7 jours) ou tous les 4 jours (50 UI/kg tous les 4 jours). Un total de 55 patients sur les 120 éligibles ont choisi d'être randomisés (17 pour l'administration tous les 4 jours et 38 pour les 75 UI tous les 7 jours). Le TAH chez les patients randomisés en traitement tous les 4 jours était de 1,77 (0,59 ; 5,32) et 3,57 (2,13 ; 6,00) en prophylaxie une fois par semaine. Neuf de ces patients sont revenus à une prophylaxie tous les 4 jours au cours de la phase de randomisation de l'étude. Globalement, en incluant toutes les extensions, 31 patients sur les 61 traités en prophylaxie tous les 7 jours sont revenus à un traitement tous les 4 jours.

Prophylaxie chez les patients préalablement traités (PPT) (moins de 12 ans)

L'efficacité et la sécurité d'Esperoct dans le traitement prophylactique et dans le traitement à la demande des hémorragies ont été évaluées dans une étude en ouvert, à un seul bras, non contrôlée, chez 68 enfants de moins de 12 ans présentant une hémophilie A sévère. L'effet prophylactique d'Esperoct a été démontré avec une dose prophylactique moyenne de 64,7 UI par kg de poids corporel deux fois par semaine. Le taux annualisé d'hémorragies médian et estimé chez les enfants de moins de 12 ans recevant Esperoct deux fois par semaine était de 1,95 et 2,13 (IC 95 % : 1,48 ; 3,06), alors que le TAH spontanées était de 0,0 et 0,58 (IC 95 % : 0,24 ; 1,40), le TAH traumatiques était de 0,00 et 1,52 (IC 95 % : 1,07 ; 2,17) et le TAH articulaires était de 0,0 et 1,03 (IC 95 % : 0,59 ; 1,81) respectivement. Parmi les 68 enfants âgés de moins de 12 ans en prophylaxie, 29 (42,6 %) n'ont présenté aucun saignement.

La consommation annuelle moyenne en prophylaxie était de 6 475 UI/kg.

Compte tenu de la durée prolongée de l'étude, plusieurs patients ont changé de tranche d'âge par rapport à celle dans laquelle ils étaient initialement inclus : certains enfants âgés de < 6 ans sont ensuite passés dans la catégorie d'âge des 6–11 ans et certains enfants de la tranche d'âge des 6–11 ans sont passés dans la catégorie d'âge des adolescents. Les principaux résultats d'efficacité chez les patients de < 12 ans, répartis en phase principale et phase d'extension, sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 Taux annualisé d'hémorragies (TAH) dans l'étude chez les PPT pédiatriques en fonction des tranches d'âge réelles (phase principale et phase d'extension) — ensemble d'analyse complet

Âge du patient*	Phase principale		Phase d'extension	
	0-5 ans (N = 34)	6-11 ans (N = 34)	0-5 ans (N = 27)	6-11 ans (N = 53)
Nombre d'hémorragies	30	32	41	134
Durée moyenne du traitement (années)	0,46	0,51	4,79	4,86
TAH total				
Moyenne estimée selon la loi de Poisson (IC à 95 %)	1,94 (1,12 ; 3,36)	1,84 (1,08 ; 3,13)	0,32 (0,15 ; 0,66)	0,52 (0,35 ; 0,78)
Médiane (EI)	1,94 (0,00 ; 2,08)	1,94 (0,00 ; 2,08)	0,22 (0,00 ; 0,44)	0,21 (0,00 ; 0,64)

* certains patients sont inclus dans les deux tranches d'âge

Prophylaxie chez les patients non préalablement traités (moins de 6 ans)

L'efficacité et la sécurité d'Esperoct ont été évaluées dans une étude de phase 3 multinationale, non randomisée, en ouvert. La pré-prophylaxie (traitement à la demande optionnel pour les épisodes hémorragiques et/ou une dose de 60 UI/kg à des intervalles supérieurs à une semaine jusqu'à ce que le sujet atteigne 20 jours d'exposition ou atteigne l'âge de 24 mois) et le traitement prophylactique des hémorragies ont été évalués chez 81 patients de moins de 6 ans non préalablement traités avec une hémophilie A sévère. Sur le total des 81 patients, 55 patients ont commencé en pré-prophylaxie et 42 de ces patients sont ensuite passés en prophylaxie. Au total, 69 patients ont reçu un traitement prophylactique avec une dose prophylactique moyenne de 68,9 UI par kg de poids corporel deux fois par semaine.

L'effet prophylactique d'Esperoct chez les patients de moins de 6 ans non préalablement traités avec une hémophilie A sévère a été démontré avec un taux de saignement annualisé médian et moyen estimé de 1,35 et 1,76 (IC à 95 % : 1,26 ; 2,46).

La consommation annuelle moyenne pour les 69 patients non préalablement traités en prophylaxie était de 5 395 UI/kg.

Les principaux résultats d'efficacité chez les PNPT en prophylaxie, répartis en phase principale et phase d'extension, sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 Taux annualisé d'hémorragies (TAH) dans l'étude chez les PNPT pédiatriques (phase principale et phase d'extension) — ensemble d'analyse complet

	Phase principale (N = 69)	Phase d'extension (N = 55)
Nombre d'hémorragies	124	223
Durée moyenne du traitement (années)	0,60	2,83
TAH total		
Moyenne estimée selon la loi de Poisson (IC à 95 %)	2,98 (2,16 ; 4,10)	1,43 (0,98 ; 2,10)
Médiane (EI)	2,49 (0,00 ; 5,22)	0,73 (0,00 ; 2,57)

Dans l'étude, un total de 56 effets indésirables chez 43 des 81 patients et un total de 80 effets indésirables graves chez 48 patients ont été rapportés après exposition à Esperoct.

Chez 31 des 59 patients non préalablement traités sans inhibiteurs, une diminution temporaire de la RP du facteur VIII a été observée après exposition à Esperoct. Il y a eu 17 patients non préalablement traités ayant des mesures consécutives de RP diminuée, tous ces sujets avaient des anticorps IgG anti-PEG. Une association entre les anticorps IgG anti-PEG et une diminution de la RP ne peut être exclue.

Efficacité clinique d'Esperoct dans le traitement des épisodes hémorragiques et pendant le traitement à la demande

L'efficacité d'Esperoct dans le traitement des épisodes hémorragiques a été démontrée pour toutes les tranches d'âge de PPT. La grande majorité des saignements traités avec Esperoct étaient d'intensité légère à modérée.

Le taux de succès hémostatique global pour le traitement des saignements chez les PPT était de 84,4 %.

Les taux de succès hémostatique par tranche d'âge chez les PPT étaient respectivement de 89,4 % (0–5 ans), 82,6 % (6–11 ans), 78,9 % (12–17 ans) et 84,9% (\geq 18 ans) ; et 94,2 % de tous les saignements ont été traités avec succès avec 1 à 2 injections.

L'efficacité d'Esperoct dans le traitement des épisodes hémorragiques a été démontrée chez les PNPT de < 6 ans. Le taux de succès hémostatique global était de 91,9 % ; et 93,3 % des saignements traités avec succès l'ont été avec 1 à 2 injections.

Dans l'étude pivot, 12 patients âgés de plus de 18 ans ont choisi de poursuivre le traitement à la demande. Chez ces patients, 1 270 saignements ont été traités avec une dose moyenne de traitement de 37,5 UI/kg (20 à 75 UI/kg). Quatre-vingt-dix-sept pour cent du total des saignements ont été traités efficacement avec 1 à 2 injections d'Esperoct.

Efficacité clinique d'Esperoct pendant une chirurgie

L'effet hémostatique d'Esperoct dans les interventions chirurgicales a été évalué dans quatre études, dont une étude dédiée à la chirurgie.

Dans l'étude dédiée à la chirurgie, 49 chirurgies majeures ont été réalisées chez 35 patients adolescents et adultes préalablement traités. Le jour de la chirurgie, les patients ont reçu une dose préopératoire moyenne de 55,7 UI/kg (intervalle : 27,2–86,2 UI/kg) et la dose postopératoire moyenne était de 30,7 UI/kg (intervalle : 10,1–58,8 UI/kg). Le taux de succès hémostatique global d'Esperoct pendant la chirurgie majeure était de 95,9 %, l'efficacité hémostatique étant évaluée comme « excellente » ou « bonne » dans 47 des 49 chirurgies majeures réalisées.

Dans deux études chez des enfants préalablement traités (âgés de < 12 ans), 24 patients ont fait l'objet de 46 interventions chirurgicales, dont une seule considérée comme majeure, avec une réponse hémostatique satisfaisante. Les chirurgies mineures chez ces patients se sont déroulées sans complications, même si l'efficacité hémostatique et les taux de FVIII n'ont pas été surveillés pendant ces interventions. Chez 26 enfants préalablement non traités (âgés de < 6 ans) dans l'étude chez les PNPT, un effet hémostatique satisfaisant a été rapporté pour les 4 chirurgies majeures et 25 des 30 chirurgies mineures. Esperoct était administré à la libre appréciation des investigateurs, conformément aux recommandations posologiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Au total, 129 profils pharmacocinétiques (PK) de dose unique d'Esperoct ont été évalués chez 86 patients (dont 24 enfants âgés de 0 à moins de 12 ans).

Toutes les études pharmacocinétiques d'Esperoct ont été menées chez des patients préalablement traités présentant une hémophilie A sévère (facteur VIII < 1 %). Les patients ont reçu une dose unique de 50 UI/kg et des échantillons de sang étaient prélevés avant l'administration et à différents moments allant jusqu'à 96 heures après l'administration.

Chez les adultes, la demi-vie d'Esperoct était 1,6 fois plus longue par rapport aux produits de facteur VIII non PEGylés.

Paramètres pharmacocinétiques

Un total de 108 profils pharmacocinétiques de doses uniques à 50 UI/kg d'Esperoct ont été évalués chez 69 patients. Les paramètres pharmacocinétiques de dose unique sont comparables entre les jeunes enfants (âgés de 0 à moins de 6 ans) et les enfants plus âgés (âgés de 6 à moins de 12 ans), et entre les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes (de 18 ans et plus).

Comme attendu, la récupération corrigée semblait plus faible alors que la clairance ajustée au poids corporel semblait plus élevée chez les enfants par rapport aux adultes et aux adolescents. En général, la récupération corrigée avait tendance à augmenter et la clairance (ml/h/kg) à diminuer avec l'âge. Cela correspond à un plus grand volume de distribution par kilo de poids corporel chez les enfants par rapport aux adultes (tableau 6).

Les paramètres pharmacocinétiques de dose unique déterminés après 28 semaines de traitement prophylactique avec Esperoct étaient cohérents avec les paramètres pharmacocinétiques initiaux.

Les paramètres pharmacocinétiques de dose unique d'Esperoct sont listés dans le tableau 6.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de dose unique d'Esperoct 50 UI/kg chez les PPT en fonction de l'âge en utilisant le test chromogénique (moyenne géométrique [CV %])

Paramètre PK	0 à moins de 6 ans (N = 13)	6 à moins de 12 ans (N = 11)	12 à moins de 18 ans (N = 3)	18 ans et plus (N = 42)
Nombre de profils	13	11	5	79
Récupération corrigée (UI/dl) par (UI/kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)

Paramètre PK	0 à moins de 6 ans (N = 13)	6 à moins de 12 ans (N = 11)	12 à moins de 18 ans (N = 3)	18 ans et plus (N = 42)
Activité maximale du facteur VIII (UI/dl) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (heures)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
ASC _{inf} (UI*heure/dl)	2 147 (47)	2 503 (42)	3 100 (44)	3 686 (35)
Cl (ml/heure/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
V _{EE} (ml/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
TRM (heures)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Abréviations : ASC = aire sous la courbe du profil d'activité du facteur VIII ; t_{1/2} = demi-vie terminale ; TRM = temps de résidence moyen ; Cl = clairance ; V_{EE} = volume de distribution à l'état d'équilibre.

^aLa récupération progressive et le facteur VIII ont été évalués 30 min après l'administration pour les patients âgés de 12 ans et plus et 60 min après l'administration (premier échantillon) pour les enfants de moins de 12 ans.

^bCalcul basé sur 67 profils.

Dans l'essai chez des PNPT pédiatriques, la RP a été évaluée chez 46 patients de moins de 6 ans après la première administration, avec une moyenne géométrique (CV %) de 1,76 (34) [UI/dL]/[UI/kg]. Chez 17 des 59 PNPT sans inhibiteurs, au moins deux mesures consécutives de RP temporairement diminuée sont survenues entre 5 à 10 JE (voir rubrique 4.4 pour plus de détails).

L'activité résiduelle moyenne du FVIII chez les PPT et les PNPT en fonction de l'âge est résumée dans le tableau 7.

Tableau 7 Activité résiduelle moyenne du FVIII estimée chez les PPT et les PNPT en fonction de l'âge

Activité résiduelle du FVIII	PPT 60 UI/kg d'Esperoct en prophylaxie deux fois par semaine	PPT 50 UI/kg d'Esperoct en prophylaxie tous les 4 jours	PNPT 60 UI/kg d'Esperoct en prophylaxie deux fois par semaine	
Tranches d'âge à l'inclusion	0–5 ans	6–11 ans	12–17 ans	≥ 18 ans
Nombre de patients inclus dans l'analyse	31	34	23	143
Nombre de valeurs résiduelles incluses dans l'analyse	144	161	112	722
Nombre de valeurs résiduelles inférieures à la LIQ	62	43	16	107
Résultats du modèle mixte ^b :				
Activité résiduelle moyenne du FVIII (UI/dL)	1,2	2,0	2,7	3,0
IC à 95 %	0,8 ; 1,6	1,5 ; 2,7	1,8 ; 4,0	2,6 ; 3,5

Abréviations : LIQ = limite inférieure de quantification

^aLes activités plasmatiques inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) de 0,009 UI/mL sont définies à la moitié de la LIQ (0,0045 UI/mL).

^b Modèle mixte sur les activités plasmatiques du FVIII log-transformées avec la tranche d'âge comme effet fixe et le patient comme effet aléatoire. Une modélisation séparée est effectuée pour chaque traitement prophylactique (à savoir pour chaque fréquence d'administration). Le taux résiduel est présenté après rétro-transformation à l'échelle d'origine.
Seules les mesures obtenues à l'état d'équilibre avant l'administration du traitement prophylactique considéré sont incluses dans les analyses.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Chlorure de sodium
L-histidine
Saccharose (E 473)
Polysorbate 80 (E 433)
L-méthionine
Chlorure de calcium dihydraté
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (E 524)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) (E 507)

Solvant

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni reconstitué avec des solutions injectables autres que le solvant de chlorure de sodium fourni.

Le produit reconstitué ne doit pas être administré avec d'autres médicaments dans la même tubulure ou dans le même contenant.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert (avant reconstitution) :

À conserver 3 ans au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pendant la durée de conservation, le produit peut être conservé :

- à température ambiante (≤ 30 °C) pendant une période unique de 1 an maximum.

Ou

- à température supérieure à la température ambiante (> 30 °C à 40 °C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Une fois que le produit a été conservé hors du réfrigérateur, il ne doit plus y être conservé à nouveau.

Indiquer la date du début de conservation hors du réfrigérateur et la température de conservation dans l'espace prévu à cet effet sur le carton.

Après reconstitution (500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI)

La stabilité physique et chimique, en cours d'utilisation, a été démontrée pendant :

- 24 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou
- 4 heures à une température ≤ 30 °C ou
- 1 heure entre > 30 °C et 40 °C, uniquement si le produit a été conservé à une température supérieure à la température ambiante (> 30 °C à 40 °C) avant reconstitution pendant une durée de 3 mois maximum.

Après reconstitution (4 000 UI, 5 000 UI)

La stabilité physique et chimique, en cours d'utilisation, a été démontrée pendant :

- 24 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou
- 4 heures à une température ≤ 30 °C.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser la durée mentionnée ci-dessus, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

La solution reconstituée doit être conservée dans le flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Applicable pour 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI

Pour la conservation à température ambiante (≤30 °C ou à une température ne dépassant pas 40 °C) et les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

Applicable pour 4 000 UI, 5 000 UI

Pour la conservation à température ambiante (≤30 °C) et les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque emballage d'Esperoct contient :

- 1 flacon en verre (type I) contenant la poudre et fermé avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, un joint en aluminium avec une capsule en plastique amovible.
- 1 adaptateur pour flacon stérile pour la reconstitution
- 1 seringue préremplie de 4 ml de solvant avec valve antiretour (polypropylène), un piston en caoutchouc (bromobutyle) et un capuchon en caoutchouc (bromobutyle).
- 1 tige de piston (polypropylène).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Esperoct doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni dans la seringue. Après reconstitution, la solution est limpide et incolore, sans particules visibles. Le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier la présence de matière particulière et de décoloration avant l'administration. La solution doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules visibles.

Consultez la notice pour les instructions de reconstitution du médicament avant l'administration.

Le débit d'administration doit être déterminé en fonction du niveau de confort du patient pendant environ 2 minutes.

Un dispositif de perfusion (aiguille papillon avec tubulure), des tampons stériles imbibés d'alcool, des compresses de gaze et des pansements seront également nécessaires. Ces dispositifs ne sont pas inclus dans l'emballage d'Esperoct.

Toujours utiliser une technique aseptique.

Élimination

Après l'injection, éliminer de manière sécuritaire la seringue avec le dispositif de perfusion et le flacon avec l'adaptateur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danemark

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juin 2019

Date du dernier renouvellement : 9 février 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Novo Nordisk US Bio Production Inc.
9 Technology Drive
West Lebanon
New Hampshire
03784
États Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation (PASS) : Afin d'étudier les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et les autres tissus/organes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats d'une étude de sécurité post-autorisation selon un protocole approuvé.	31/12/2027

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Esperoct 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pegylé (ADNr))

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 500 UI de turoctocog alfa pégol (approx. 125 UI/ml après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :

chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé

- à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 1 an maximum **ou**
- à une température supérieure à la température ambiante ($> 30^{\circ}\text{C}$ à 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Date de sortie du réfrigérateur : _____ conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ou conservé entre 30°C et 40°C

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1374/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Esperoct 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Esperoct 500 UI, poudre pour injection
turoctocog alfa pégol
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Esperoct 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa pégol
(facteur VIII de coagulation humain pegylé (ADNr))

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 1 000 UI de turoctocog alfa pégol (approx. 250 UI/ml après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :

chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMOPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé

- à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 1 an maximum **ou**
- à une température supérieure à la température ambiante ($> 30^{\circ}\text{C}$ à 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Date de sortie du réfrigérateur : _____ conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ou conservé entre 30°C et 40°C

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1374/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Esperoct 1 000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Esperoct 1 000 UI, poudre pour injection
turoctocog alfa pégol
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 000 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Esperoct 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa Pégol
(facteur VIII de coagulation humain pegylé (ADNr))

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 1 500 UI de turoctocog alfa pégol (approx. 375 UI/ml après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :

chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMOPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé

- à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 1 an maximum **ou**
- à une température supérieure à la température ambiante ($> 30^{\circ}\text{C}$ à 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Date de sortie du réfrigérateur : _____ conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ou conservé entre 30°C et 40°C

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1374/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Esperoct 1 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Esperoct 1 500 UI, poudre pour injection
turoctocog alfa Pégol
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 500 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Esperoct 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa pégol
(facteur VIII de coagulation humain pegylé (ADNr))

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 2 000 UI de turoctocog alfa pégol (approx. 500 UI/ml après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :

chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMOPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé

- à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 1 an maximum **ou**
- à une température supérieure à la température ambiante ($> 30^{\circ}\text{C}$ à 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Date de sortie du réfrigérateur : _____ conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ou conservé entre 30°C et 40°C

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1374/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Esperoct 2 000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Esperoct 2 000 UI, poudre pour injection
turoctocog alfa pégol
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 000 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Esperoct 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa pégol
(facteur VIII de coagulation humain pegylé (ADNr))

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 3 000 UI de turoctocog alfa pégol (approx. 750 UI/ml après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :

chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMOPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé

- à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 1 an maximum **ou**
- à une température supérieure à la température ambiante ($> 30^{\circ}\text{C}$ à 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Date de sortie du réfrigérateur : _____ conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ou conservé entre 30°C et 40°C

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1374/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Esperoct 3 000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Esperoct 3 000 UI, poudre pour injection
turoctocog alfa pégol
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 000 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Esperoct 4 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pegylé (ADNr))

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 4 000 UI de turoctocog alfa pégol (approx. 1 000 UI/ml après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :

chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé

- à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 1 an maximum **ou**
- à une température supérieure à la température ambiante ($> 30^{\circ}\text{C}$ à 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Date de sortie du réfrigérateur : _____ conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ou conservé entre 30°C et 40°C

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1374/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Esperoct 4 000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Esperoct 4 000 UI, poudre pour injection
turoctocog alfa pégol
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 000 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Esperoct 5 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pegylé (ADNr))

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 5 000 UI de turoctocog alfa pégol (approx. 1 250 UI/ml après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :

chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé

- à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 1 an maximum **ou**
- à une température supérieure à la température ambiante ($> 30^{\circ}\text{C}$ à 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Date de sortie du réfrigérateur : _____ conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ou conservé entre 30°C et 40°C

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1374/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Esperoct 5 000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Esperoct 5 000 UI, poudre pour injection
turoctocog alfa pégol
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 000 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour Esperoct

Chlorure de sodium à 9 mg/ml

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 ml

6. AUTRE

Novo Nordisk A/S

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Esperoct 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 4 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Esperoct 5 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé (ADNr))

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Esperoct et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Esperoct ?
3. Comment utiliser Esperoct ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Esperoct ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Esperoct et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce qu'Esperoct ?

Esperoct contient le principe actif turoctocog alfa pégol, un produit de facteur VIII de coagulation recombinant à action prolongée. Le facteur VIII est une protéine présente dans le sang qui aide à prévenir et à arrêter le saignement.

Dans quel cas Esperoct est-il utilisé ?

Esperoct est utilisé pour le traitement et la prévention des saignements chez les personnes âgées de toutes les tranches d'âge présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Chez les personnes présentant une hémophilie A, le facteur VIII est absent ou ne fonctionne pas correctement. Esperoct remplace ce « facteur VIII » défectueux ou manquant et aide ainsi le sang à former un caillot au site du saignement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Esperoct ?

N'utilisez jamais Esperoct

- si vous êtes allergique au turoctocog alfa pégol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster.

N'utilisez pas Esperoct si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Utilisation antérieure de facteur VIII

Informez votre médecin si vous avez déjà été traité avec un médicament contenant du facteur VIII, en particulier si vous avez développé des inhibiteurs (anticorps) contre ce médicament, car il existe un risque que cela se reproduise.

Réactions allergiques

Il existe un risque que vous développiez une réaction allergique grave et soudaine (par exemple une réaction anaphylactique) à Esperoct.

Arrêtez l'injection et contactez immédiatement votre médecin ou un service d'urgence si vous présentez des signes précoce d'une réaction allergique. Ces signes précoce peuvent être : éruption cutanée, urticaire, papules, démangeaisons sur de larges zones de la peau, rougeur et/ou gonflement des lèvres, de la langue du visage ou des mains, difficultés pour avaler ou respirer, respiration sifflante, oppression dans la poitrine, pâleur et froideur de la peau, fréquence cardiaque rapide, ou vertiges, maux de tête, nausées et vomissements.

Développement d'« inhibiteurs du FVIII » (anticorps)

Des inhibiteurs (anticorps) peuvent se développer pendant le traitement avec tous les produits de facteur VIII

- Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace
- Vous serez surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs
- Si votre saignement n'est pas correctement contrôlé avec Esperoct, informez immédiatement votre médecin
- N'augmentez pas la dose totale d'Esperoct pour contrôler votre saignement sans consulter votre médecin.

Problèmes liés au cathéter

Si vous avez un cathéter dans lequel des médicaments peuvent être injectés dans votre sang (dispositif d'accès veineux central), il est possible que vous développiez des infections ou des caillots sanguins au niveau du site du cathéter.

Maladie du cœur

Informez votre médecin ou votre pharmacien/ne si vous souffrez d'une maladie du cœur ou si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque.

Autres médicaments et Esperoct

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Esperoct n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Diminution de l'activité du facteur VIII chez des patients non préalablement traités

Une diminution de l'activité du facteur VIII peut survenir au début du traitement. Si un saignement n'est pas contrôlé avec Esperoct, parlez-en immédiatement au médecin traitant.

Diminution de l'activité du facteur VIII chez des patients préalablement traités

Une diminution de l'activité du facteur VIII peut survenir au début de votre traitement. Parlez à votre médecin si votre saignement n'est pas contrôlé avec votre dose habituelle d'Esperoct.

Esperoct contient du sodium

Ce médicament contient 30,5 mg de sodium (constituant principal du sel de cuisine/table) par flacon reconstitué. Cela correspond à 1,5 % de l'apport alimentaire journalier maximum recommandé en sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Esperoct ?

Le traitement par Esperoct sera initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients présentant une hémophilie A.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute sur l'utilisation d'Esperoct.

Comment administrer Esperoct

Esperoct s'administre par une injection dans une veine (intraveineuse). Voir « Instructions d'utilisation d'Esperoct » pour plus d'informations.

Quelle quantité utiliser

Votre médecin calculera votre dose pour vous. Elle dépendra de votre poids corporel et de l'indication de prévention ou de traitement d'un saignement.

Prévention des saignements

Pour les enfants (âgés de moins de 12 ans), la dose recommandée est de 65 UI d'Esperoct par kg de poids corporel deux fois par semaine. Votre médecin pourra choisir une autre dose ou une autre fréquence d'administration, en fonction de vos besoins.

Pour les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus), la dose recommandée est de 50 UI d'Esperoct par kg de poids corporel tous les 4 jours. Votre médecin pourra choisir une autre dose ou une autre fréquence d'injections, en fonction de vos besoins.

Traitement des saignements

La dose d'Esperoct est calculée en fonction de votre poids corporel et du taux de facteur VIII à atteindre. Le taux de facteur VIII à atteindre dépendra de la localisation et de la sévérité du saignement. Parlez à votre médecin si votre saignement n'est pas contrôlé avec votre dose habituelle d'Esperoct.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Pour les enfants (âgés de moins de 12 ans), la dose recommandée est de 65 UI d'Esperoct par kg de poids corporel deux fois par semaine. Les adolescents (âgés de 12 ans et plus) peuvent prendre la même dose que les adultes.

Si vous avez utilisé plus d'Esperoct que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Esperoct que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.

Utilisez toujours Esperoct exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Vous devriez vérifier avec votre médecin si vous n'êtes pas sûr(e). Pour des informations supplémentaires, consultez « Développement d'« inhibiteurs du FVIII » (anticorps) » à la rubrique 2.

Si vous oubliez d'utiliser Esperoct

Si vous avez oublié une dose, injectez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Effectuez l'injection suivante comme prévu puis poursuivez comme indiqué par votre médecin. Contactez votre médecin si vous avez un doute.

Si vous arrêtez d'utiliser Esperoct

N'arrêtez pas d'utiliser Esperoct sans consulter votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Esperoct, il est possible que vous ne soyez plus protégé contre les saignements ou un saignement en cours pourrait ne pas s'arrêter. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques (hypersensibilité)

Si des réactions allergiques (réactions anaphylactiques) soudaines et graves surviennent, l'injection doit être immédiatement interrompue. Vous devez contacter immédiatement votre médecin ou un service d'urgences si vous présentez des signes d'une réaction allergique tels que :

- difficulté pour avaler ou respirer
- respiration sifflante
- oppression dans la poitrine
- rougeur et/ou gonflement des lèvres, de la langue, du visage ou des mains
- éruption cutanée, urticaire, papules ou démangeaisons
- peau pâle et froide, fréquence cardiaque rapide, ou vertiges (pression artérielle basse)
- maux de tête, nausées ou vomissements.

Développement d'« inhibiteurs du FVIII » (anticorps)

Si vous avez déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, le risque d'apparition d'inhibiteurs (anticorps) est peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

En cas d'apparition d'inhibiteurs, votre médicament pourrait cesser d'être efficace et vous pourriez avoir des saignements persistants. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin. Voir « Développement d'« inhibiteurs du FVIII » (anticorps) » à la rubrique 2.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec Esperoct

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Inhibiteurs du facteur VIII (anticorps) chez les patients non préalablement traités avec du facteur VIII.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- réactions cutanées au site d'injection
- démangeaisons (prurit)
- rougeur de la peau (érythème)
- éruption cutanée.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- réactions allergiques (hypersensibilité). Elles peuvent devenir graves et mettre en jeu le pronostic vital, voir « Réactions allergiques (hypersensibilité) » ci-dessus pour plus d'informations.
- inhibiteurs du facteur VIII (anticorps) chez les patients préalablement traités avec du facteur VIII.

Autres effets indésirables éventuels (fréquence inconnue)

Diminution de l'activité du facteur VIII en l'absence d'inhibiteurs du facteur VIII.

Une réponse temporaire de votre système immunitaire peut survenir au début de votre traitement, qui pourrait rendre votre médicament moins efficace.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

5. Comment conserver Esperoct ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur les étiquettes du flacon et de la seringue préremplie après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant reconstitution (avant le mélange de la poudre et du solvant) :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Esperoct peut être conservé :

- à température ambiante (≤ 30 °C) pendant une période unique de 1 an maximum correspondant à la durée de vie du produit **ou**
- à une température supérieure à la température ambiante (> 30 °C à 40 °C) pendant une période unique de 3 mois maximum correspondant à la durée de vie du produit.

Lorsque vous commencez la conservation hors du réfrigérateur, notez la date et la température à laquelle vous conservez Esperoct dans l'emplacement réservé à cet effet sur le carton.

Une fois que vous avez sorti le produit du réfrigérateur pour le stocker, vous ne devez pas le conserver à nouveau dans le réfrigérateur.

Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Après reconstitution (après le mélange de la poudre et du solvant – 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI) :

Esperoct doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Si vous ne pouvez pas utiliser immédiatement la solution reconstituée, elle doit être utilisée dans les :

- 24 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) **ou**
- 4 heures à une température ≤ 30 °C **ou**
- 1 heure entre > 30 °C et 40 °C, uniquement si le produit a été conservé à une température supérieure à la température ambiante (> 30 °C à 40 °C) pendant une durée de 3 mois maximum.

Après reconstitution (après le mélange de la poudre et du solvant – 4 000 UI, 5 000 UI)

La stabilité physique et chimique, en cours d'utilisation, a été démontrée pendant :

- 24 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) **ou**
- 4 heures à une température ≤ 30 °C.

La poudre dans le flacon est de couleur blanche à blanchâtre. N'utilisez pas la poudre si elle a changé de couleur.

La solution reconstituée doit être limpide et incolore. N'utilisez pas la solution reconstituée si vous remarquez des particules ou une décoloration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Esperoct

- La substance active est le turoctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé (ADNr)). Chaque flacon d'Esperoct contient nominalement 500, 1 000, 1 500, 2 000, 3 000, 4 000 UI ou 5 000 UI de turoctocog alfa pégol.
- Les autres composants sont la L-histidine, le saccharose, le polysorbate 80, le chlorure de sodium, la L-méthionine, le chlorure de calcium dihydraté, l'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique.
- Les composants du solvant sont une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) et de l'eau pour préparations injectables.

Voir la rubrique 2 « Esperoct contient du sodium ».

Après reconstitution avec le solvant fourni (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)), la solution injectable préparée contient respectivement 125, 250, 375, 500, 750, 1 000 ou 1 250 UI de turoctocog alfa pégol par ml, (à savoir 500, 1 000, 1 500, 2 000, 3 000, 4 000 ou 5 000 UI en fonction de la concentration de turoctocog alfa pégol).

Qu'est-ce qu'Esperoct et contenu de l'emballage extérieur

Esperoct est disponible dans un emballage contenant 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI, 4 000 UI ou 5 000 UI. Chaque emballage d'Esperoct contient un flacon avec une poudre blanche à blanchâtre, une seringue préremplie de 4 ml avec un solvant limpide incolore, une tige de piston et un adaptateur pour flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions d'utilisation d'Esperoct

Veuillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser Esperoct.

Esperoct est fourni sous forme de poudre. Avant l'injection, il doit être reconstitué à l'aide du solvant fourni dans la seringue. Le solvant est une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Le produit reconstitué doit être injecté dans votre veine (injection intraveineuse (IV)). Le matériel contenu dans cet emballage est conçu pour reconstituer et injecter Esperoct.

Vous aurez également besoin :

- d'un dispositif de perfusion (aiguille papillon avec tubulure),
- de tampons stériles imbibés d'alcool,
- de compresses de gaze et de pansements.

Ces dispositifs ne sont pas inclus dans l'emballage d'Esperoct.

N'utilisez pas le matériel sans avoir été préalablement formé par votre médecin ou infirmier/ère.

Lavez-vous toujours les mains et vérifiez que l'espace qui vous entoure est propre.

Lorsque vous préparez et injectez le médicament directement dans une veine, il est important d'utiliser une technique propre et sans germe (aseptique). Une technique incorrecte peut introduire des germes susceptibles d'infecter le sang.

N'ouvrez le matériel que lorsque vous êtes prêt à l'utiliser.

N'utilisez pas le matériel s'il est tombé ou s'il a été endommagé. Utilisez plutôt un emballage neuf.

N'utilisez pas le matériel après la date de péremption. Utilisez plutôt un emballage neuf. La date de péremption est imprimée sur l'emballage extérieur, sur le flacon, sur l'adaptateur pour flacon et sur la seringue préremplie.

N'utilisez pas le matériel si vous soupçonnez une contamination. Utilisez plutôt un emballage neuf.

Ne jetez aucun élément avant d'avoir injecté la solution reconstituée.

Le matériel est à usage unique.

Contenu

L'emballage contient :

- 1 flacon contenant la poudre d'Esperoct
- 1 adaptateur pour flacon
- 1 seringue préremplie de solvant
- 1 tige de piston (placée sous la seringue)

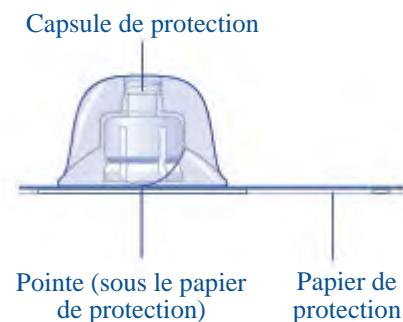
Vue d'ensemble

Flacon contenant la poudre d'Esperocyt

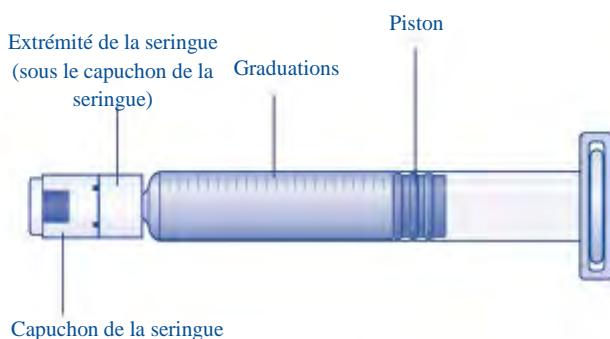
Capsule en plastique



Adaptateur pour flacon



Seringue préremplie de solvant

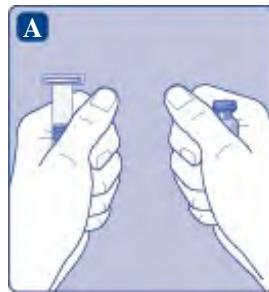


Tige du piston



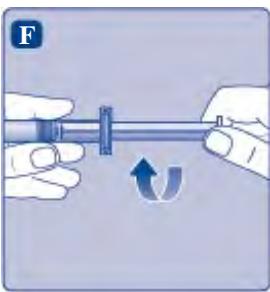
1. Préparez le flacon et la seringue

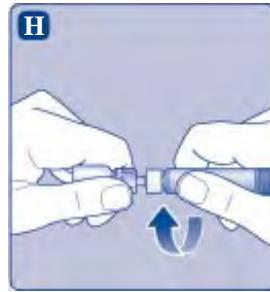
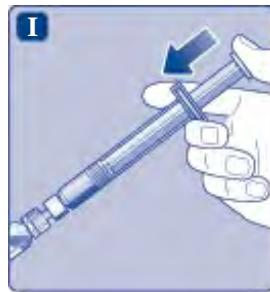
- **Prenez le nombre d'emballages d'Esperocet dont vous avez besoin.**
 - **Vérifiez la date de péremption.**
 - **Vérifiez le nom, le dosage et la couleur** de l'emballage pour vous assurer qu'il contient le bon produit.
 - **Lavez-vous les mains** et séchez-les correctement à l'aide d'une serviette propre ou à l'air libre.
 - Sortez le flacon, l'adaptateur pour flacon et la seringue préremplie de l'emballage. **Laissez la tige du piston dans l'emballage sans la toucher.**
 - **Amenez le flacon et la seringue préremplie à température ambiante.** Pour ce faire, tenez-les dans vos mains jusqu'à ce qu'ils vous paraissent aussi chauds que vos mains, voir figure A.
- N'utilisez pas une autre méthode pour réchauffer le flacon et la seringue préremplie.**



- **Retirez la capsule en plastique** du flacon. Si la capsule en plastique est défaite ou manquante, **n'utilisez pas le flacon.**
 - **Essuyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon stérile imbibé d'alcool** et laissez-le sécher quelques secondes à l'air libre avant utilisation pour assurer une stérilité optimale.
- Ne touchez pas le bouchon en caoutchouc avec vos doigts en raison du risque de transfert de germes.**



<p>2. Fixez l'adaptateur pour flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> Retirez le papier de protection de l'adaptateur pour flacon. <p>Si le papier de protection n'est pas entièrement scellé ou s'il est déchiré, n'utilisez pas l'adaptateur pour flacon.</p> <p>Ne retirez pas l'adaptateur pour flacon de la capsule de protection avec vos doigts. Si vous touchez la pointe de l'adaptateur pour flacon, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Placez le flacon sur une surface plane et solide. Retournez la capsule de protection et fixez l'adaptateur au flacon. <p>Une fois attaché, ne retirez pas l'adaptateur du flacon.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Appuyez légèrement sur la capsule de protection à l'aide de votre pouce et de votre index, comme indiqué sur le schéma. Retirez la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon. <p>Ne soulevez pas l'adaptateur du flacon lorsque vous retirez la capsule de protection.</p>	
<p>3. Fixez la tige du piston sur la seringue</p> <ul style="list-style-type: none"> Saisissez la tige du piston par l'extrémité large et retirez-la de l'emballage. Ne touchez pas les côtés ou le pas de vis de la tige du piston. Si vous touchez les côtés ou le pas de vis vous risquez de transférer des germes de vos doigts. Vissez immédiatement la tige du piston à la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre dans le piston de la seringue préremplie jusqu'à ce que vous sentiez une résistance. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Retirez le capuchon de la seringue préremplie en l'inclinant vers le bas jusqu'à ce que la perforation cède. <p>Ne touchez pas l'extrémité de la seringue sous le capuchon. Si vous touchez l'extrémité de la seringue, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.</p> <p>Si le capuchon de la seringue est défaillant ou manquant, n'utilisez pas la seringue préremplie.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Vissez solidement la seringue préremplie sur l'adaptateur pour flacon jusqu'à ce que vous sentiez une résistance. 	
<p>4. Reconstituez la poudre avec le solvant</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintenez la seringue préremplie légèrement inclinée avec le flacon dirigé vers le bas. • Appuyez sur la tige du piston afin d'injecter la totalité du solvant dans le flacon. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Maintenez la tige du piston enfoncee et agitez doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. <p>Ne secouez pas le flacon car cela entraînerait la formation de mousse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vérifiez la solution reconstituée. Elle doit être limpide et incolore et sans particules visibles. Si vous remarquez des particules visibles ou une décoloration, ne l'utilisez pas. Utilisez plutôt un emballage neuf. 	
<p>Il est recommandé d'utiliser Esperoct immédiatement après sa reconstitution.</p> <p>Si vous ne pouvez pas utiliser immédiatement la solution d'Esperoct reconstituée (applicable pour 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI), elle doit être utilisée dans les :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) ou • 4 heures à une température ≤ 30 °C ou 	

- 1 heure entre $> 30^{\circ}\text{C}$ et 40°C , uniquement si le produit a été conservé à une température supérieure à la température ambiante ($> 30^{\circ}\text{C}$ à 40°C) avant reconstitution pendant une durée de 3 mois maximum.

Si vous ne pouvez pas utiliser immédiatement la solution d'Esperoct reconstituée (applicable pour 4 000 UI, 5 000 UI), elle doit être utilisée dans les :

- 24 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C) ou
- 4 heures à une température $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Conservez le produit reconstitué dans le flacon.

Ne congelez pas la solution reconstituée et ne la conservez pas dans des seringues.

Conservez la solution reconstituée à l'abri de la lumière.



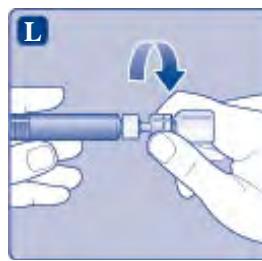
Si votre dose nécessite l'utilisation de plusieurs flacons, répétez les étapes **A** à **J** à l'aide de flacons, adaptateurs pour flacon et seringues préremplies supplémentaires jusqu'à atteindre la dose requise.

- **Maintenez la tige du piston entièrement enfoncée.**
 - **Retournez la seringue avec le flacon.**
 - **Arrêtez d'appuyer sur la tige du piston et laissez-la revenir en place** toute seule pendant que la seringue se remplit de solution reconstituée.
 - **Tirez légèrement la tige du piston vers le bas** afin de transférer la solution reconstituée dans la seringue.
 - **Si vous n'avez pas besoin d'utiliser tout le produit reconstitué du flacon,** utilisez les graduations de la seringue pour prélever la dose dont vous avez besoin, conformément aux instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère.
- Si, à n'importe quel moment, une trop grande quantité d'air entre dans la seringue, réinjectez l'air dans le flacon.
- Tout en maintenant le flacon retourné, **tapotez doucement la seringue** afin de laisser remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut.
 - **Poussez lentement la tige du piston** jusqu'à l'élimination de toutes les bulles d'air.



- **Dévissez l'adaptateur** du flacon.

Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Si vous touchez l'extrémité de la seringue, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.



5. Injectez la solution reconstituée

Esperoct est désormais prêt à être injecté dans votre veine.

- Injectez la solution reconstituée conformément aux instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère.
- Injectez lentement pendant 2 minutes environ.

Ne mélangez Esperoct avec aucun autre médicament ou solution pour perfusion intraveineuse.

Injection d'Esperoct via des connecteurs de sécurité pour cathéters intraveineux (IV)

Attention : la seringue préremplie est en verre et conçue pour être compatible avec un connecteur luer-lock standard. Certains connecteurs de sécurité avec des pointes internes ne sont pas compatibles avec la seringue préremplie. Cette incompatibilité pourrait entraver l'administration du médicament et endommager le connecteur de sécurité.

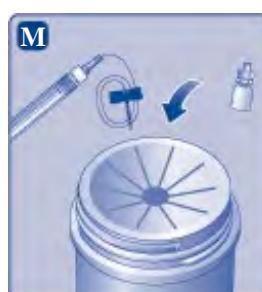
Injection de la solution via un dispositif pour accès veineux central (DAVC) tel qu'un cathéter veineux central ou une chambre implantable :

- Utilisez une technique propre et sans germe (aseptique). Suivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère pour une utilisation adéquate de votre connecteur et de votre DAVC.
- L'injection dans un DAVC peut nécessiter l'utilisation d'une seringue stérile en plastique de 10 ml pour le retrait de la solution reconstituée. Cela doit être réalisé tout de suite après l'étape J.
- Si la tubulure du DAVC doit être rincée avant ou après l'injection d'Esperoct, utilisez une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Élimination

- **Après l'injection, éliminez de manière sécuritaire** la solution d'Esperoct inutilisée, la seringue avec le dispositif de perfusion, le flacon avec son adaptateur et les autres déchets conformément aux instructions de votre pharmacien.

Ne les jetez pas avec les déchets ménagers ordinaires.



Ne désasseyez pas le matériel avant l'élimination.

Ne réutilisez pas le matériel.