

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ALTUVOCT 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 750 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 1.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 2.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 3.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 4.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ALTUVOCT 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 I.E. efanesoctocog alfa. ALTUVOCT bevat na reconstitutie ongeveer 83 I.E./ml humane stollingsfactor VIII efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 I.E. efanesoctocog alfa. ALTUVOCT bevat na reconstitutie ongeveer 167 I.E./ml humane stollingsfactor VIII efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 750 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 750 I.E. efanesoctocog alfa. ALTUVOCT bevat na reconstitutie ongeveer 250 I.E./ml humane stollingsfactor VIII efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 1.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1.000 I.E. efanesoctocog alfa. ALTUVOCT bevat na reconstitutie ongeveer 333 I.E./ml humane stollingsfactor VIII efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 2.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2.000 I.E. efanesoctocog alfa. ALTUVOCT bevat na reconstitutie ongeveer 667 I.E./ml humane stollingsfactor VIII efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 3.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 3.000 I.E. efanesoctocog alfa. ALTUVOCT bevat na reconstitutie ongeveer 1.000 I.E./ml humane stollingsfactor VIII efanesoctocog alfa.

ALTUVOCT 4.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 4.000 I.E. efanesoctocog alfa. ALTUVOCT bevat na reconstitutie ongeveer 1.333 I.E./ml humane stollingsfactor VIII efanesoctocog alfa.

De sterkte wordt bepaald aan de hand van een *one-stage clotting assay* [eentrapstollingstest] op basis van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) met het reagens Actin-FSL.

Efanesoctocog alfa [humane stollingsfactor VIII (rDNA)] is een eiwit dat 2.829 aminozuren heeft.

Efanesoctocog alfa wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in een cellijn van humane embryonale niercellen (HEK). Bij het productieproces worden geen grondstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong gebruikt.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: gelyofiliseerd, wit tot gebroken wit poeder of cake.

Oplosmiddel: heldere, kleurloze oplossing.

pH: 6,5 tot 7,2

Osmolaliteit: 586 tot 688 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

ALTUVOCT kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet plaatsvinden onder het toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie.

Na een gepaste training in de juiste injectietechniek (zie rubriek 6.6 en de bijsluiters) mag een patiënt ALTUVOCT zelf met een injectie toedienen, of mag de verzorger van de patiënt het toedienen, als hun arts van mening is dat dit aangewezen is.

Monitoring van de behandeling

Per patiënt kan de respons op factor VIII variëren, wat duidt op verschillende halfwaardetijden en een verschillend herstel. Bij patiënten met ondergewicht of overgewicht moet de dosis op basis van het lichaamsgewicht mogelijk worden aangepast. Doorgaans is tijdens de reguliere profylaxe monitoring van factor VIII-waarden voor dosisaanpassingen niet nodig. In het geval van grote chirurgische ingrepen of levensbedreigende bloedingen moeten factor VIII-waarden worden bepaald als leidraad voor de dosis en de frequentie van herhaalde injecties.

Wanneer *in vitro* een *one-stage clotting assay* op basis van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) wordt gebruikt voor de bepaling van factor VIII-activiteit in bloedmonsters van patiënten, kunnen resultaten van factor VIII-activiteit in plasma aanzienlijk beïnvloed worden door zowel het type aPTT-reagens als de referentiestandaard die in de test worden gebruikt. Bovendien kunnen er significante discrepanties zijn tussen de testresultaten die verkregen zijn met een *one-stage clotting assay* op basis van aPTT en de chromogene test in overeenstemming met Ph. Eur. Dit is vooral van belang wanneer het laboratorium en/of de in de test gebruikte reagentia worden gewijzigd.

Het verdient aanbeveling om een gevalideerde *one-stage clotting assay* te gebruiken om de factor VIII-activiteit van ALTUVOCT in plasma te bepalen. Tijdens de klinische ontwikkeling is een *one-stage clotting assay* op basis van Actin-FSL gebruikt.

In overeenstemming met de bevindingen van een vergelijkende analyse van monsters van een klinisch onderzoek moeten de resultaten die worden verkregen met een chromogene test door 2,5 worden gedeeld om bij benadering de factor VIII-activiteit van de patiënt te bepalen (zie rubriek 4.4). Bovendien duidde een veldonderzoek, waarbij verschillende aPTT-reagentia werden vergeleken, op een activiteitsniveau van factor VIII dat bij gebruik van Actin-FS in de *one-stage clotting assay* ongeveer 2,5 maal hoger was dan bij Actin-FSL, en op ongeveer 30% lagere resultaten bij gebruik van SynthASil.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en ernst van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII dat toegediend wordt, wordt uitgedrukt in internationale eenheden (I.E.), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-concentraatstandaard voor factor VIII-producten. De activiteit van factor VIII in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) of bij voorkeur in internationale eenheden (t.o.v. een internationale norm voor factor VIII in plasma).

Eén I.E. van factor VIII-activiteit is gelijk aan die hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Voor de dosis van 50 I.E. factor VIII per kg lichaamsgewicht wordt de verwachte *in-vivo* recovery in plasma van de factor VIII-waarde, uitgedrukt als I.E./dl (of % van de normale waarde), geschat met de volgende formule:

Geschatte stijging van factor VIII (I.E./dl of % van de normale waarde) = $50 \text{ I.E./kg} \times 2 \text{ (I.E./dl per I.E./kg)}$

Behandeling naar behoefte

De dosering van ALTUVOCT voor de behandeling naar behoefte, voor het onder controle brengen van bloedingsepisodes en voor perioperatieve behandeling wordt gegeven in tabel 1.

Tabel 1: Leidraad voor dosering van ALTUVOCT bij behandeling van bloedingsepisodes en chirurgische ingrepen

Mate van hemorragie/type chirurgische ingreep	Aanbevolen dosis	Aanvullende informatie
<u>Hemorragie</u>		
Hemartrose, spierbloeding of orale bloeding in een vroeg stadium	Een enkele dosis van 50 I.E./kg	Voor lichte en matige bloedingsepisodes die zich voordoen binnen 2 tot 3 dagen na een profylactische dosis, kan een lagere dosis van 30 I.E./kg worden gebruikt. Een aanvullende dosis van 30 of 50 I.E./kg na 2 tot 3 dagen kan overwogen worden.
Grotere hemartrose, spierbloeding of hematoom	Een enkele dosis van 50 I.E./kg	Aanvullende doses van 30 of 50 I.E./kg om de 2 tot 3 dagen kunnen overwogen worden tot de bloeding is gestopt.
Levensbedreigende hemorragiën	Een enkele dosis van 50 I.E./kg	Aanvullende doses van 30 of 50 I.E./kg om de 2 tot 3 dagen kunnen overwogen worden tot de toestand niet meer levensbedreigend is.
<u>Chirurgische ingrepen</u>		
Kleine operatie, waaronder tandextractie	Een enkele dosis van 50 I.E./kg	Een aanvullende dosis van 30 of 50 I.E./kg na 2 tot 3 dagen kan overwogen worden.
<u>Grote chirurgische ingrepen</u>	Een enkele dosis van 50 I.E./kg	Aanvullende doses van 30 of 50 I.E./kg om de 2 tot 3 dagen kunnen overwogen worden, indien klinisch noodzakelijk, totdat adequate wondgenezing is bereikt.

Voor het hervatten van profylaxe (indien van toepassing) na behandeling van een bloeding wordt aanbevolen een interval van ten minste 72 uur te laten tussen de laatste dosis van 50 I.E./kg voor de behandeling van een bloeding en het hervatten van de profylactische dosering. Daarna kan profylaxe worden voortgezet volgens het reguliere doseringsschema van de patiënt.

Profylaxe

De aanbevolen dosering voor de reguliere profylaxe voor volwassenen en kinderen is 50 I.E./kg ALTUVOCT, eenmaal per week toegediend.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is beperkte ervaring bij patiënten ≥ 65 jaar. De doseringsaanbevelingen zijn dezelfde als voor patiënten < 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De doseringsaanbevelingen zijn dezelfde als voor volwassenen.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

De volledige dosis ALTUVOCT moet over een periode van 1 tot 10 minuten intraveneus worden geïnjecteerd, op basis van wat de patiënt als comfortabel ervaart.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn waargenomen met ALTUVOCT. Indien zich symptomen van overgevoeligheid voordoen, moeten patiënten geadviseerd worden het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, jeuk, nausea, braken, beklemd gevoel in de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de reguliere medische behandeling voor shock worden toegepast.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van personen met hemofilie A. Doorgaans zijn deze remmers IgG-immunoglobulinen die gericht zijn tegen de stollingsbevorderende activiteit van factor VIII, die met de gemodificeerde test gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BU) per ml plasma. Het risico op het ontwikkelen van remmers hangt samen met de ernst van de ziekte evenals de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is binnen de eerste 50 blootstellingsdagen. Het risico blijft echter levenslang aanwezig, hoewel het slechts af en toe voorkomt.

De klinische relevantie van de ontwikkeling van remmers zal afhangen van de titer van de remmer, waarbij lage titers een kleiner risico op onvoldoende klinische respons inhouden dan het geval is bij remmers met een hoge titer.

In het algemeen moeten alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten met gepaste klinische observaties en laboratoriumtests zorgvuldig gemonitord worden op het ontwikkelen van remmers. Als de verwachte plasmawaarden van factor VIII-activiteit niet bereikt worden, of als de bloeding niet onder controle kan worden gebracht met een gepaste dosis, moet getest worden op de aanwezigheid van een factor VIII-remmer. Bij patiënten met hoge waarden van een remmer is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en moeten andere therapeutische opties overwogen worden. Behandeling van die patiënten moet plaatsvinden onder toezicht van artsen met ervaring in de zorg van hemofilie en factor VIII-remmers.

Laboratoriumtests voor monitoring

Als de chromogene test of de *one-stage clotting assay* met het reagens Actin-FS wordt gebruikt, moet het resultaat door 2,5 worden gedeeld om bij benadering het activiteitsniveau van factor VIII van de patiënt te bepalen (zie rubriek 4.2). Opmerking: Deze conversiefactor geeft alleen een schatting weer (gemiddelde Actin-FSL-verhouding voor chromogene test/*one-stage clotting assay*: 2,53; SD: 1,54; Q1: 1,98; Q3: 2,96; N=3.353).

Cardiovasculaire voorvallen

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

Kathetergerelateerde complicaties

Als een centraal veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico op complicaties die verband houden met de centraal veneuze lijn, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Pediatrische patiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen dieronderzoek met betrekking tot reproductie uitgevoerd met factor VIII. Aangezien hemofilie A zelden voorkomt bij vrouwen is er geen ervaring beschikbaar met betrekking tot het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en tijdens borstvoeding. Bijgevolg mag factor VIII alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap en tijdens borstvoeding als het duidelijk is geïndiceerd.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheids- of allergische reacties (die kunnen bestaan uit angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de injectieplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling) zijn in zeldzame gevallen waargenomen en kunnen in sommige gevallen verergeren tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Patiënten met hemofilie A die met factor VIII, waaronder ALTUVOCT, behandeld worden, kunnen neutraliserende antistoffen (remmers) ontwikkelen (zie rubriek 5.1). Indien dergelijke remmers voorkomen, zal de toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 hieronder is in overeenstemming met de classificatie van de systeem/orgaanklasse volgens MedDRA (niveau van SOC en voorkeursterm). Frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op klinische fase 3-onderzoeken bij 277 eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A, van wie 161 (58,2%) volwassenen (18 jaar en ouder), 37 (13,4%) adolescenten (12 tot < 18 jaar) en 79 (28,5%) kinderen jonger dan 12 jaar waren.

Bijwerkingen (samengevat in tabel 2) zijn gemeld bij 111 (40,1%) van de 277 proefpersonen die in klinische onderzoeken behandeld werden met de reguliere profylaxe of behandeling naar behoefte of zijn na het in de handel brengen gemeld met de frequentie 'niet bekend'.

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

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven volgens afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld voor ALTUVOCT

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie categorie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, anafylactische reacties ¹	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ²	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Eczeem	Vaak
	Rash ³	Vaak
	Urticaria ⁴	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Artralgie	Zeer vaak
	Pijn in extremiteit	Vaak
	Rugpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Vaak
	Injectieplaatsreactie ⁵	Soms

¹ Gemeld na het in de handel brengen.

² Hoofdpijn, waaronder migraine.

³ Rash, waaronder rash maculopapuleus.

⁴ Urticaria, waaronder urticaria papuleus.

⁵ Injectieplaatsreactie, waaronder injectieplaatshematoom en injectieplaatsdermatitis.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen leeftijdsspecifieke verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen pediatrische en volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met humane stollingsfactor VIII (rDNA) gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Efanesoctocog alfa is een substitutietherapie van factor VIII. Geactiveerde factor VIII werkt als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waardoor de conversie van factor X in geactiveerde factor X wordt versneld. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Vervolgens zet trombine fibrinogeen om in fibrine en kan een stolsel gevormd worden. Hemofilie A is een X-gebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling, veroorzaakt door verlaagde functionele factor VIII:C-waarden en resulterend in bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van een ongeluk of chirurgisch trauma. Door substitutietherapie wordt de factor VIII-waarde in plasma verhoogd, waardoor tijdelijk de factordeficiëntie wordt gecorrigeerd en de bloedingsneigingen worden verholpen.

Opmerking: Het aantal bloedingen per jaar (ABR, *Annualized Bleeding Rate*) is niet vergelijkbaar tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) of recombinant-stollingsfactor VIII Fc-von-Willebrandfactor-XTEN is een recombinant fusie-eiwit dat tijdelijk de ontbrekende stollingsfactor VIII vervangt die noodzakelijk is voor effectieve hemostase.

Efanesoctocog alfa is een factor VIII-eiwit dat zodanig ontworpen is dat het niet bindt aan endogene von-Willebrandfactor (VWF) om de beperking van de halfwaardetijd als gevolg van interacties tussen factor VIII en VWF te neutraliseren. Het D'D3-domein van VWF is de regio die een interactie vertoont met factor VIII. Toevoeging van het D'D3-domein van VWF aan een rFVIII-Fc-fusie-eiwit biedt bescherming en stabiliteit voor factor VIII en verhindert een interactie van factor VIII met endogene VWF, waardoor de beperking van de halfwaardetijd van factor VIII als gevolg van de klaring van VWF wordt geneutraliseerd.

De Fc-regio van humaan immunoglobuline G1 (IgG1) bindt aan de neonatale Fc-receptor (FcRn). FcRn maakt deel uit van een van nature voorkomende route die lysosomale afbraak van immunoglobulinen vertraagt door ze terug te recyclen in de circulatie, waardoor de plasmahalfwaardetijd van het fusie-eiwit verlengd wordt.

Efanesoctocog alfa bevat 2 XTEN-polypeptiden, waardoor de farmacokinetiek ervan verder toeneemt. Het natuurlijke FVIII B-domein (met uitzondering van 5 aminozuren) wordt vervangen door het eerste XTEN-polypeptide, ingevoegd tussen de aminozuurresten N745 en E1649 van factor VIII, en het tweede XTEN wordt ingevoegd tussen het D'D3-domein en Fc.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van ALTUVOCT zijn geëvalueerd in twee prospectieve, *open-label* klinische fase 3-multicenteronderzoeken (één onderzoek bij volwassenen en adolescenten [XTEND-1] en één pediatrisch onderzoek bij kinderen < 12 jaar [XTEND-Kids; zie Pediatrische patiënten]) bij eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A (< 1% endogene factor VIII-activiteit of een gedocumenteerde genetische mutatie die overeenstemt met ernstige hemofilie A). De veiligheid en werkzaamheid van ALTUVOCT op lange termijn worden ook geëvalueerd in een langetermijnnextensieonderzoek.

Alle onderzoeken evalueerden de werkzaamheid van de reguliere profylaxe met een wekelijkse dosis van 50 I.E./kg en bepaalden de hemostatische werkzaamheid bij de behandeling van bloedingsepisodes en tijdens perioperatieve behandeling bij proefpersonen die een grote of kleine chirurgische ingreep ondergingen. Verder werd ook de werkzaamheid van profylaxe met ALTUVOCT ten opzichte van eerdere profylactische factor VIII geëvalueerd in een vergelijking per proefpersoon bij proefpersonen die hadden deelgenomen aan een prospectief, observationeel onderzoek (OBS16221) voordat ze werden ingeschreven in het XTEND-1-onderzoek.

Klinische werkzaamheid tijdens de reguliere profylaxe bij volwassenen/adolescenten

In het voltooide onderzoek met volwassenen en adolescenten (XTEND-1) werden in totaal 159 eerder behandelde patiënten (158 mannelijke proefpersonen en 1 vrouwelijke proefpersoon) met ernstige hemofilie A ingeschreven. De proefpersonen waren 12 tot 72 jaar oud, waaronder 25 adolescenten proefpersonen van 12 tot 17 jaar oud. Alle 159 ingeschreven proefpersonen kregen ten minste één dosis ALTUVOCT; bij hen kon de werkzaamheid worden geëvalueerd. In totaal voltooiden 149 proefpersonen (93,7%) het onderzoek.

De werkzaamheid van wekelijks 50 I.E./kg ALTUVOCT als reguliere profylaxe werd geëvalueerd zoals geschat met het gemiddelde ABR (tabel 3) en door vergelijking van het ABR tijdens een profylaxe tijdens het onderzoek ten opzichte van het ABR tijdens de profylaxe met factor VIII voorafgaand aan het onderzoek (tabel 4). In totaal werden 133 volwassenen en adolescenten, die voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek factor VIII als profylaxe hadden gekregen, toegewezen aan toediening van ALTUVOCT voor de reguliere profylaxe in een dosis van 50 I.E./kg eenmaal per week (QW) gedurende 52 weken (groep A). Nog eens 26 proefpersonen, die voorafgaand aan het onderzoek episodisch (naar behoefte) met factor VIII werden behandeld, werden episodisch (naar behoefte) behandeld met ALTUVOCT in doses van 50 I.E./kg gedurende 26 weken, gevolgd door de reguliere profylaxe met een dosis van 50 I.E./kg eenmaal per week gedurende 26 weken (groep B). In totaal kregen 115 proefpersonen in totaal ten minste 50 blootstellingsdagen in groep A en 17 proefpersonen voltooiden ten minste 25 blootstellingsdagen met de reguliere profylaxe in groep B.

Tabel 3: Samenvatting van ABR met profylaxe met ALTUVOCT, behandeling met ALTUVOCT naar behoefte en na overschakeling op profylaxe met ALTUVOCT bij proefpersonen ≥ 12 jaar oud

Eindpunt ¹	Groep A Profylaxe ²	Groep B Naar behoefte ³	Groep B Profylaxe ³
	N = 133	N = 26	N = 26
Bloedingen			
Gemiddelde ABR (95%-BI) ⁴	0,71 (0,52; 0,97)	21,41 (18,81; 24,37)	0,70 (0,33; 1,49)
Mediane ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	21,13 (15,12; 27,13)	0,00 (0,00; 0,00)
Proefpersonen met nul bloedingen, %	64,7	0	76,9
Spontane bloedingen			
Gemiddelde ABR (95%-BI) ⁴	0,27 (0,18; 0,41)	15,83 (12,27; 20,43)	0,44 (0,16; 1,20)
Mediane ABR (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	16,69 (8,64; 23,76)	0,00 (0,00; 0,00)
Proefpersonen met nul spontane bloedingen, %	80,5	3,8	84,6
Gewrichtsbloedingen			
Gemiddelde ABR (95%-BI) ⁴	0,51 (0,36; 0,72)	17,48 (14,88; 20,54)	0,62 (0,25; 1,52)
Mediane ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	18,42 (10,80; 23,90)	0,00 (0,00; 0,00)
Proefpersonen met nul gewrichtsbloedingen, %	72,2	0	80,8

¹ Alle analyses van bloedingseindpunten zijn gebaseerd op behandelde bloedingen.

² Proefpersonen toegewezen aan profylaxe met ALTUVOCT gedurende 52 weken.

³ Proefpersonen toegewezen aan ALTUVOCT gedurende 26 weken.

⁴ Gebaseerd op een negatief binomiaal model.

ABR = *Annualized Bleeding Rate*, jaarlijks aantal bloedingen; BI = betrouwbaarheidsinterval;
IQR = *interquartile range*, interkwartielbereik, 25e percentiel tot 75e percentiel.

Een vergelijking van ABR's per proefpersoon tijdens profylaxe gedurende het onderzoek en voorafgaand aan het onderzoek toonde een statistisch significante daling aan van 77% voor de ABR tijdens de reguliere profylaxe met ALTUVOCT, vergeleken met profylaxe met factor VIII voorafgaand aan het onderzoek (zie tabel 4).

Tabel 4: Vergelijking van ABR per proefpersoon met profylaxe met ALTUVOCT versus profylaxe met factor VIII voorafgaand aan het onderzoek bij proefpersonen ≥ 12 jaar oud

Eindpunt	Profylaxe met ALTUVOCT tijdens het onderzoek 50 I.E./kg QW (N = 78)	Standaardzorg voorafgaand aan het onderzoek met profylaxe met factor VIII ² (N = 78)
Mediane observatieperiode (weken) (IQR)	50,09 (49,07; 51,18)	50,15 (43,86; 52,10)
Bloedingen		
Gemiddelde ABR (95%-BI) ¹	0,69 (0,43; 1,11)	2,96 (2,00; 4,37)
Daling van ABR, % (95%-BI) p-waarde	77 (58; 87) < 0,0001	
Proefpersonen met nul bloedingen, %	64,1	42,3
Mediane ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	1,06 (0,00; 3,74)

¹ Gebaseerd op een negatief binomiaal model.

² Prospectief, observationeel onderzoek (OBS16221).

ABR = *Annualized Bleeding Rate*, jaarlijks aantal bloedingen; BI = betrouwbaarheidsinterval;
IQR = *interquartile range*, interkwartielbereik, 25e percentiel tot 75e percentiel.

Een vergelijking van ABR per proefpersoon (N = 26) tijdens de eerste 26 weken van behandeling met ALTUVOCT naar behoefte versus ABR in de volgende 26 weken met wekelijkse profylaxe met ALTUVOCT (groep B) toonde een klinisch belangrijke afname in bloedingen aan van 97% voor het wekelijkse profylactische schema en een stijging van het aantal proefpersonen met nul bloedingen van 0 tot 76,9%.

Werkzaamheid bij de behandeling van bloedingen

In het onderzoek met volwassenen en adolescenten (XTEND-1) werden in totaal 362 bloedingsepisodes behandeld met ALTUVOCT, waarbij de meeste zich voordeden tijdens behandeling naar behoefte in groep B. De meeste bloedingsepisodes deden zich voor in gewrichten. Proefpersonen beoordeelden de respons op de eerste injectie ten minste 8 uur na een behandeling. Er werd een 4-puntsschaal met de antwoorden 'uitstekend', 'goed', 'matig' en 'geen respons' gebruikt om de respons te beoordelen. De werkzaamheid bij de behandeling van bloedingsepisodes bij proefpersonen ≥ 12 jaar is samengevat in tabel 5. Voor alle behandelgroepen waren de bloedingsepisodes op vergelijkbare wijze onder controle.

Tabel 5: Samenvatting van de werkzaamheid bij het onder controle brengen van bloedingen bij proefpersonen ≥ 12 jaar oud

Aantal bloedingsepisodes		(N = 362)
Aantal injecties voor behandeling van bloedingsepisodes, N (%)	1 injectie	350 (96,7)
	2 injecties	11 (3,0)
	> 2 injecties	1 (0,3)
Mediane totale dosis voor behandeling van bloedingsepisodes (I.E./kg) (IQR)		50,93 (50,00; 51,85)
Aantal evalueerbare injecties		(N = 332)
Respons op behandeling van een bloedingsepisode, N (%)	Uitstekend of goed	315 (94,9)
	Matig	14 (4,2)
	Geen respons	3 (0,9)

Perioperatieve behandeling van bloedingen

Perioperatieve hemostase werd beoordeeld bij 49 grote chirurgische ingrepen bij 41 proefpersonen (32 volwassenen en 9 adolescenten en kinderen) in alle fase 3-onderzoeken tezamen. Van de 49 grote chirurgische ingrepen vereisten 48 chirurgische ingrepen een enkele preoperatieve dosis voor het behoud van hemostase tijdens de chirurgische ingreep; bij 1 grote chirurgische ingreep tijdens de reguliere profylaxe werd geen preoperatieve oplaaddosis toegediend op de dag van/of voorafgaand aan de chirurgische ingreep. De mediane dosis per preoperatieve injectie was 50 I.E./kg (bereik: 12,7 - 84,7). De gemiddelde (SD) totale consumptie en het aantal injecties tijdens de perioperatieve periode (vanaf de dag vóór de chirurgische ingreep tot dag 14 erna) waren respectievelijk 171,85 (51,97) I.E./kg en 3,9 (1,4).

De klinische evaluatie van hemostatische respons tijdens een grote chirurgische ingreep werd beoordeeld met een 4-puntsschaal met de antwoorden 'uitstekend', 'goed', 'matig' of 'slecht/geen'. Bij 48 van de 49 chirurgische ingrepen (98%) werd het hemostatische effect van ALTUVOCT beoordeeld als 'uitstekend' of 'goed'. Voor geen enkele chirurgische ingreep werd de uitkomst beoordeeld als 'slecht/geen' of 'ontbreekt'.

De types grote chirurgische ingrepen die werden beoordeeld, omvatten grote orthopedische procedures zoals gewrichtsartroplastiek (gewrichtsvervanging van knie, heup en elleboog), gewrichtsrevisies en vastzetten van het enkelgewricht. Andere grote chirurgische ingrepen waren onder meer kiesextracties, tandrestauratie en tandextractie, circumcisie, resectie van vaatmalformatie, herniaherstel en rinoplastiek/mentoplastiek. Nog eens 25 kleine chirurgische ingrepen werden geëvalueerd; voor alle beschikbare gevallen werd hemostase gemeld als 'uitstekend'.

Immunogeniciteit

Tijdens klinische onderzoeken met ALTUVOCT werd immunogeniciteit geëvalueerd bij eerder behandelde volwassenen en kinderen met de diagnose ernstige hemofilie A. In klinische onderzoeken werd geen ontwikkeling van een remmer tegen ALTUVOCT waargenomen.

Tijdens klinische fase 3-onderzoeken (mediane behandelingsduur: 96,3 weken) ontwikkelden 4/276 (1,4%) van de patiënten die geëvalueerd konden worden, tijdelijke tijdens de behandeling optredende antistoffen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies*, ADA's). Er werden geen aanwijzingen waargenomen voor invloed van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid.

Pediatrische patiënten

Reguliere profylaxe

De werkzaamheid van wekelijks 50 I.E./kg ALTUVOCT als reguliere profylaxe bij kinderen < 12 jaar werd geëvalueerd, zoals geschat met het gemiddelde ABR. In totaal werden 74 kinderen (38 kinderen < 6 jaar en 36 kinderen 6 tot < 12 jaar) ingeschreven voor toediening van ALTUVOCT voor de reguliere profylaxe in een intraveneuze dosis van 50 I.E./kg eenmaal per week gedurende 52 weken. Bij alle 74 proefpersonen leidde de reguliere profylaxe tot een algeheel gemiddeld ABR (95%-BI) van 0,9 (0,6; 1,4) en een mediaan (Q1; Q3) ABR van 0 (0; 1,0) voor behandelde bloedingen.

Een gevoeligheidsanalyse (N = 73), met uitzondering van één proefpersoon die gedurende een langere periode de wekelijkse profylactische behandeling niet kreeg zoals gespecificeerd in het protocol, liet een gemiddelde ABR (95%-BI) zien van 0,6 (0,4; 0,9) voor behandelde bloedingen (mediaan [Q1; Q3] 0 [0; 1,0]). Zevenenveertig (47) kinderen (64,4%) hadden geen bloedingsepisode die een behandeling noodzakelijk maakte. Het gemiddelde ABR (95%-BI) voor behandelde spontane bloedingen was 0,2 (0; 0,3) (mediaan [Q1; Q3] 0 [0; 0]). Voor behandelde gewrichtsbloedingen was het gemiddelde ABR (95%-BI) 0,3 (0,2; 0,6) en de mediaan (Q1; Q3) was 0 (0; 0).

Behandeling van bloedingen

De werkzaamheid bij het onder controle brengen van bloedingen bij kinderen < 12 jaar werd beoordeeld in het pediatrische onderzoek, waarbij één proefpersoon werd uitgesloten die gedurende een langere periode de wekelijkse profylactische behandeling niet kreeg zoals gespecificeerd in het protocol. In totaal werden 43 bloedingsepisodes behandeld met ALTUVOCT. In 95,3% van de bloedingsepisodes stopten de bloedingen met een enkele injectie van 50 I.E./kg ALTUVOCT. De mediane (Q1; Q3) totale dosis voor behandeling van een bloedingsepisode was 52,6 I.E./kg (50,0; 55,8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ALTUVOCT werd geëvalueerd in de fase 3-onderzoeken XTEND-1 en XTEND-Kids, waarin respectievelijk 159 volwassenen en adolescenten en 74 kinderen < 12 jaar werden ingeschreven, die wekelijks intraveneuze injecties met 50 I.E./kg toegediend kregen. Onder de kinderen < 12 jaar waren er voor 37 proefpersonen farmacokinetische profielen voor een enkelvoudige dosis ALTUVOCT beschikbaar.

Efanesoctocog alfa toonde een halfwaardetijd die ongeveer 4 maal langer is in vergelijking met de standaardhalfwaardetijd van factor VIII-producten en ongeveer 2,5 tot 3 maal langer in vergelijking met een langere halfwaardetijd van factor VIII-producten. Farmacokinetische parameters na een enkele dosis ALTUVOCT worden gegeven in tabel 6. De farmacokinetische parameters werden gebaseerd op de factor VIII-activiteit in plasma, gemeten met de *one-stage clotting assay* op basis van de aPTT. Voor alle leeftijdscohorten vertoonde ALTUVOCT na een enkele dosis van 50 I.E./kg een hoge aanhoudende factor VIII-activiteit met een verlengde halfwaardetijd. In de pediatrische cohorten was er een trend van stijging van de AUC en daling van de klaring naarmate de leeftijd steeg. Het farmacokinetische profiel bij *steady state* (week 26) was vergelijkbaar met het farmacokinetische profiel dat na de eerste dosis werd verkregen.

Tabel 6: Farmacokinetische parameters na een enkele dosis ALTUVOCT volgens leeftijd (*one-stage clotting assay* met gebruikmaking van Actin-FSL)

Farmacokinetische parameters Gemiddelde (SD)	Pediatrisch onderzoek		Onderzoek met volwassenen en adolescenten	
	1 tot < 6 jaar	6 tot < 12 jaar	12 tot < 18 jaar	Volwassenen
	N = 18	N = 18	N = 25	N = 134
AUC _{0-tau} , I.E.*uur/dl	6.800 (1.120) ^b	7.190 (1.450)	8.350 (1.550)	9.850 (2.010) ^a
t _{1/2z} , uur	38,0 (3,72)	42,4 (3,70)	44,6 (4,99)	48,2 (9,31)
CL, ml/uur/kg	0,742 (0,121)	0,681 (0,139)	0,582 (0,115)	0,493 (0,121) ^a
V _{ss} , ml/kg	36,6 (5,59)	38,1 (6,80)	34,9 (7,38)	31,0 (7,32) ^a
MRT, uur	49,6 (5,45)	56,3 (5,10)	60,0 (5,54)	63,9 (10,2) ^a
C _{max} , I.E./dl	143 (57,8)	113 (22,7)	118 (24,9)	133 (33,8)
In-vivo recovery, I.E./dl per I.E./kg	2,81 (1,1)	2,24 (0,437)	2,34 (0,490)	2,64 (0,665)

^a Berekening op basis van 128 profielen.

^b N = 17

AUC_{0-tau} = oppervlakte onder de activiteit/tijd-curve gedurende het doseringsinterval, CL = klaring, MRT = gemiddelde verblijfstijd (*mean residence time*), SD = standaarddeviatie, t_{1/2z} = terminale halfwaardetijd, V_{ss} = distributievolume bij *steady state*, C_{max} = maximale activiteit

In XTEND-1 behield ALTUVOCT bij *steady state* een normale tot bijna normale (> 40 I.E./dl) factor VIII-activiteit gedurende een gemiddelde (SD) van 4,1 (0,7) dagen met een eenmaalwekelijkse profylaxe bij volwassenen. Bij 83,5% van de volwassen en adolescenten proefpersonen werd de factor VIII-activiteit met 10 I.E./dl gedurende het gehele onderzoek behouden. Bij kinderen < 12 jaar behield wekelijks ALTUVOCT bij *steady state* een normale tot bijna normale (> 40 I.E./dl) factor VIII-activiteit gedurende 2 tot 3 dagen en met > 10 I.E./dl werd een factor VIII-activiteit gedurende ongeveer 7 dagen behouden (zie tabel 7).

Tabel 7: Farmacokinetische parameters bij *steady state* van ALTUVOCT volgens leeftijd (*one-stage clotting assay* met gebruikmaking van Actin-FSL)

Farmacokinetische parameters Gemiddelde (SD)	Pediatrisch onderzoek ^a		Onderzoek met volwassenen en adolescenten ^a	
	1 tot < 6 jaar	6 tot < 12 jaar	12 tot < 18 jaar	Volwassenen
	N = 37	N = 36	N = 24	N = 125
Piekwaarde, I.E./dl	136 (48,9) (N = 35)	131 (36,1) (N = 35)	124 (31,2)	150 (35,0) (N = 124)
In-vivo recovery, I.E./dl per I.E./kg	2,22 (0,83) (N = 35)	2,10 (0,73) (N = 35)	2,25 (0,61) (N = 22)	2,64 (0,61) (N = 120)
Tijd tot 40 I.E./dl, uur	68,0 (10,5) ^b	80,6 (12,3) ^b	81,5 (12,1) ^c	98,1 (20,1) ^c
Tijd tot 20 I.E./dl, uur	109 (14,0) ^b	127 (14,5) ^b	130 (15,7) ^c	150 (27,7) ^c
Tijd tot 10 I.E./dl, uur	150 (18,2) ^b	173 (17,1) ^b	179 (20,2) ^c	201 (35,7) ^c
Dalwaarde, I.E./dl	10,9 (19,7) (N = 36)	16,5 (23,7)	9,23 (4,77) (N = 22)	18,0 (16,6) (N = 123)

^a Piekwaarde, dalwaarde en *in-vivo* recovery bij *steady state* werden berekend met beschikbare metingen in week 52/bezoek van einde van het onderzoek met monsternamen voor farmacokinetiek.

^b Tijd tot factor VIII-activiteit werd voorspeld met een farmacokinetisch populatiemodel voor pediatrie patiënten.

^c Tijd tot factor VIII-activiteit werd voorspeld met een farmacokinetisch populatiemodel voor volwassen patiënten.

Piekwaarde = 15 minuten na de dosis bij *steady state*, dalwaarde = waarde voor factor VIII-activiteit bij *steady state* voorafgaand aan de dosis, SD = standaarddeviatie

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen (waaronder metingen van veiligheidsfarmacologie) en een *in-vitro*-onderzoek naar hemocompatibiliteit. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit of embryofoetale ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose
Calciumchloridedihydraat (E 509)
Histidine
Argininehydrochloride
Polysorbaat 80 (E 433)

Oplosmiddel

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Alleen de meegeleverde adapter en infusieset mogen gebruikt worden, omdat de behandeling kan falen als gevolg van adsorptie van stollingsfactor VIII op het binnenoppervlak van sommige injectieapparatuur.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar

Tijdens de houdbaarheidsperiode kan het geneesmiddel worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. De datum waarop het geneesmiddel uit de koelkast wordt genomen, moet op de doos worden genoteerd. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het geneesmiddel niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst. Niet gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum die op de injectieflacon staat gedrukt of zes maanden nadat de doos uit de koelkast werd genomen, waarbij de kortste periode doorslaggevend is.

Na reconstitutie

Na reconstitutie moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en bewaarcondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking van ALTUVOCT 250 I.E., 500 I.E., 750 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E., 3.000 I.E. en 4.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat:

- een glazen injectieflacon (type I) met poeder en een chloorbutylrubberen stop
- een steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie
- een voorgevulde glazen spuit met 3 ml oplosmiddel met een broombutylrubberen plunjerstop
- een zuigerstaaf
- een steriele infusieset

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ALTUVOCT moet na reconstitutie van het poeder met het in de spuit meegeleverde oplosmiddel intraveneus worden toegediend. Zwenk voorzichtig met de injectieflacon totdat al het poeder is opgelost. Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos tot enigszins opaalachtig zijn. Oplossingen die troebel zijn of die een neerslag bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Gebruik altijd een aseptische techniek.

Aanvullende informatie over reconstitutie

ALTUVOCT wordt toegediend met een intraveneuze injectie nadat het poeder voor injectie is opgelost met het in de voorgevulde spuit meegeleverde oplosmiddel. De verpakking van ALTUVOCT bevat:



A. Injectieflacon met poeder



B. 3 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit



C. Zuigerstaaf



D. Injectieflaconadapter



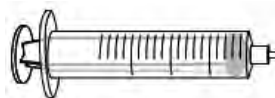
E. Infusieset

U heeft ook steriele alcoholdoekjes nodig (F). Deze hulpmiddelen worden niet meegeleverd in de verpakking van ALTUVOCT.

U kunt een afzonderlijke, grote spuit (G) gebruiken om de oplossing van meerdere injectieflacons in een enkele spuit op te trekken. Als u geen grote spuit beschikbaar heeft, volg dan stap 6 tot en met 8 om de oplossing van elke spuit toe te dienen.



F. Alcoholdoekjes



G. Grote spuit

ALTUVOCT mag niet gemengd worden met andere oplossingen voor injectie of infusie.

Was uw handen voordat u de verpakking opent.

Reconstitutie

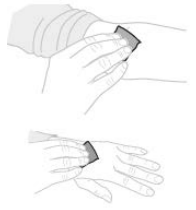
1. <u>De injectieflacon klaarmaken</u>	
a. De dop van de injectieflacon verwijderen Houd de injectieflacon met poeder (A) vast op een schoon, vlak oppervlak en verwijder de plastic dop.	
b. De bovenkant van de injectieflacon schoonvegen Veeg de bovenkant van de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje. Laat de bovenkant van de injectieflacon nergens mee in aanraking komen na het schoonvegen.	
c. De verpakking met de injectieflaconadapter openen Verwijder het papieren beschermclipje van de verpakking met de injectieflaconadapter (D). Raak de injectieflaconadapter niet aan en haal hem niet uit de verpakking.	
d. De injectieflaconadapter aanbrengen Plaats de verpakking met de injectieflaconadapter recht over de bovenkant van de injectieflacon. Duw de adapter stevig naar beneden tot hij op zijn plaats vastklikt. De pin prikt door de stop van de injectieflacon.	
2. <u>De spuit klaarmaken</u>	
a. De zuigerstaaf aanbrengen Breng de zuigerstaaf (C) in de spuit van 3 ml (B) in. Draai de zuigerstaaf rechtsom totdat hij stevig is aangebracht.	
b. De dop van de spuit verwijderen Breek het bovenste deel van de witte dop ter hoogte van de scheurrand (perforaties) af van de spuit van 3 ml en leg het opzij. ⚠ Raak de binnenkant van de dop of de punt van de spuit niet aan.	

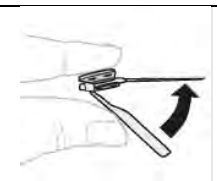
3. <u>De spuit op de injectieflacon zetten</u>	
a. De verpakking van de injectieflaconadapter verwijderen Verwijder de verpakking van de injectieflaconadapter en gooi deze weg.	
b. De spuit op de injectieflaconadapter zetten Houd de injectieflaconadapter bij het onderste uiteinde vast. Plaats de punt van de spuit over de bovenkant van de injectieflaconadapter. Draai de spuit rechtersom totdat hij stevig vastzit.	
4. <u>Het poeder met het oplosmiddel oplossen</u>	
a. Oplosmiddel aan de injectieflacon toevoegen Druk langzaam de zuigerstaaf naar beneden om al het oplosmiddel in de injectieflacon te injecteren.	
b. Poeder oplossen Zwenk, met uw duim op de zuigerstaaf, voorzichtig met de injectieflacon totdat het poeder is opgelost. Niet schudden.	
c. De oplossing controleren Controleer de oplossing vóór toediening. De oplossing moet helder en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als die troebel is of zichtbare deeltjes bevat.	
5. <u>Bij gebruik van meerdere injectieflacons</u>	
Als u voor uw dosis meerdere injectieflacons nodig heeft, volg dan de stappen hieronder (5a en 5b); ga anders door naar stap 6.	
a. 1 tot en met 4 herhalen Herhaal stap 1 tot en met 4 met alle injectieflacons totdat u voldoende oplossing voor uw dosis heeft bereid. Verwijder van elke injectieflacon de spuit van 3 ml (zie stap 6b), waarbij u de oplossing in elke injectieflacon laat.	

b. Een grote spuit (G) gebruiken Breng voor elke injectieflacon de grote spuit (G) op de injectieflaconadapter aan (zie stap 3b) en voer stap 6 uit om de oplossing van elke injectieflacon in de grote spuit samen te brengen. Als u maar een deel van een volledige injectieflacon nodig heeft, gebruikt u de schaal op de spuit om te zien hoeveel oplossing u optrekt.	
6. <u>Oplossing in de spuit optrekken</u>	
a. Oplossing optrekken Richt de spuit omhoog. Trek langzaam aan de zuigerstaaf om alle oplossing op te trekken in de spuit.	
b. De spuit losmaken Maak de spuit los van de injectieflacon terwijl u de injectieflaconadapter vasthoudt. Draai de spuit linksom om hem los te maken.	

Het wordt aanbevolen om ALTUVOCT onmiddellijk na reconstitutie te gebruiken (zie rubriek 6.3).

Toediening

7. <u>Klaarmaken voor injectie</u>	
a. De dop aan het uiteinde van het slangetje verwijderen Open de verpakking van de infusieset (E) (niet gebruiken als deze beschadigd is). Verwijder de dop van het slangetje. ⚠ Raak het onbeschermde uiteinde van het slangetje van de set niet aan.	
b. De spuit aanbrengen Bevestig de klaargemaakte spuit aan het uiteinde van het slangetje van de infusieset door de spuit rechtsom te draaien.	
c. De injectieplaats klaarmaken Breng indien nodig een riem om uw arm aan (tourniquet). Veeg de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje (F).	

d. Lucht uit de spuit en het slangetje verwijderen Verwijder lucht door de spuit omhoog te richten en voorzichtig op de zuigerstaaf te duwen. Duw de oplossing niet door de naald. ⚠ Het kan gevaarlijk zijn om lucht in het bloedvat injecteren.	
8. <u>De oplossing injecteren</u>	
a. De naald inbrengen Verwijder de beschermkap van de naald. Breng de naald in een bloedvat in en verwijder de tourniquet als die gebruikt is. ! U kunt een pleister gebruiken om de plastic vleugeltjes van de naald op de injectieplaats te houden om beweging te voorkomen.	
b. De oplossing injecteren De bereide oplossing moet in 1 tot 10 minuten in het bloedvat worden geïnjecteerd, op basis van wat u comfortabel vindt.	
9. <u>Op veilige wijze weggooien</u>	
a. De naald verwijderen Verwijder de naald. Vouw de naaldbescherming om; deze moet op zijn plaats klikken.	
b. Op veilige wijze weggooien Gooi alle gebruikte materialen die in de kit worden meegeleverd (behalve de verpakking) op veilige wijze weg in een container voor medisch afval. ⚠ Materiaal niet opnieuw gebruiken.	

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

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

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1824/001
EU/1/24/1824/002
EU/1/24/1824/003
EU/1/24/1824/004
EU/1/24/1824/005

EU/1/24/1824/006
EU/1/24/1824/007

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Biogen MA Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC 27709
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

ALTUVOCT 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Poeder: Elke injectieflacon bevat nominaal 250 I.E. efanesoctocog alfa (ca. 83 I.E./ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, calciumchloridedihydraat, histidine, argininehydrochloride, polysorbaat 80

Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 3 ml oplossing in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter, 1 infusieset

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zweden

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/24/1824/001

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering**15. Instructies voor gebruik****16. Informatie in Braille**

altuvoc 250

17. Uniek identificatiekenmerk – 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ALTUVOCT 250 I.E. poeder voor oplossing voor injectie poeder voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 I.E.

6. OVERIGE

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

ALTUVOCT 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Poeder: Elke injectieflacon bevat nominaal 500 I.E. efanesoctocog alfa (ca. 167 I.E./ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, calciumchloridedihydraat, histidine, argininehydrochloride, polysorbaat 80

Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 3 ml oplossing in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter, 1 infusieset

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zweden

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/24/1824/002

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

altuvoc 500

17. Uniek identificatiekenmerk – 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ALTUVOCT 500 I.E. poeder voor oplossing voor injectie poeder voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 I.E.

6. OVERIGE

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

ALTUVOCT 750 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Poeder: Elke injectieflacon bevat nominaal 750 I.E. efanesoctocog alfa (ca. 250 I.E./ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, calciumchloridedihydraat, histidine, argininehydrochloride, polysorbaat 80

Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 3 ml oplossing in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf,
1 injectieflaconadapter, 1 infusieset

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zweden

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/24/1824/003

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering**15. Instructies voor gebruik****16. Informatie in Braille**

altuvoc 750

17. Uniek identificatiekenmerk – 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ALTUVOCT 750 I.E. poeder voor oplossing voor injectie poeder voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

750 I.E.

6. OVERIGE

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

ALTUVOCT 1.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Poeder: Elke injectieflacon bevat nominaal 1.000 I.E. efanesoctocog alfa (ca. 333 I.E./ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, calciumchloridedihydraat, histidine, argininehydrochloride, polysorbaat 80

Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 3 ml oplossing in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf,
1 injectieflaconadapter, 1 infusieset

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zweden

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/24/1824/004

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering**15. Instructies voor gebruik****16. Informatie in Braille**

altuvoc 1000

17. Uniek identificatiekenmerk – 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ALTUVOCT 1.000 I.E. poeder voor oplossing voor injectie poeder voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.000 I.E.

6. OVERIGE

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

ALTUVOCT 2.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Poeder: Elke injectieflacon bevat nominaal 2.000 I.E. efanesoctocog alfa (ca. 667 I.E./ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, calciumchloridedihydraat, histidine, argininehydrochloride, polysorbaat 80

Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 3 ml oplossing in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf,
1 injectieflaconadapter, 1 infusieset

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zweden

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/24/1824/005

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering**15. Instructies voor gebruik****16. Informatie in Braille**

altuvoc 2000

17. Uniek identificatiekenmerk – 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ALTUVOCT 2.000 I.E. poeder voor oplossing voor injectie poeder voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2.000 I.E.

6. OVERIGE

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

ALTUVOCT 3.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Poeder: Elke injectieflacon bevat nominaal 3.000 I.E. efanesoctocog alfa (ca. 1.000 I.E./ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, calciumchloridedihydraat, histidine, argininehydrochloride, polysorbaat 80

Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 3 ml oplossing in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf,
1 injectieflaconadapter, 1 infusieset

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zweden

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/24/1824/006

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering**15. Instructies voor gebruik****16. Informatie in Braille**

altuvoc 3000

17. Uniek identificatiekenmerk – 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ALTUVOCT 3.000 I.E. poeder voor oplossing voor injectie poeder voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3.000 I.E.

6. OVERIGE

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

ALTUVOCT 4.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Poeder: Elke injectieflacon bevat nominaal 4.000 I.E. efanesoctocog alfa (ca. 1.333 I.E./ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, calciumchloridedihydraat, histidine, argininehydrochloride, polysorbaat 80

Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 3 ml oplossing in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf,
1 injectieflaconadapter, 1 infusieset

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden.

Datum uit de koelkast genomen: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zweden

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/24/1824/007

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering**15. Instructies voor gebruik****16. Informatie in Braille**

altuvoc 4000

17. Uniek identificatiekenmerk – 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ALTUVOCT 4.000 I.E. poeder voor oplossing voor injectie poeder voor injectie

efanesoctocog alfa
(humane-recombinant-stollingsfactor VIII)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4.000 I.E.

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor ALTUVOCT

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ALTUVOCT 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 750 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 1.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 2.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 3.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALTUVOCT 4.000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

efanesoctocog alfa (humane-recombinant-stollingsfactor VIII)

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

ALTUVOCT bevat de werkzame stof efanesoctocog alfa. Dit is een eiwit dat stollingsfactor VIII-ervangt.

ALTUVOCT wordt gebruikt om bloedingen te behandelen en te voorkomen bij patiënten met hemofilie A (een erfelijke bloedingsstoornis door een tekort aan stollingsfactor VIII). Het kan bij patiënten van alle leeftijden worden gebruikt.

Factor VIII (factor 8) is een eiwit dat van nature voorkomt in het lichaam. Het bloed heeft dit stofje nodig om bloedpropjes te maken en bloedingen te stoppen. Bij patiënten met hemofilie A ontbreekt factor VIII of factor VIII werkt niet goed.

ALTUVOCT vult het tekort van factor VIII aan of het vervangt de ontbrekende factor VIII. ALTUVOCT zorgt voor meer factor VIII in het bloed. Dit helpt het bloed bloedpropjes te maken op de plaats van de bloeding. Dit zorgt ervoor dat de bloeding tijdelijk minder wordt.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Er bestaat een zeldzame kans dat u overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties (ernstige, plotse allergische reacties), krijgt op ALTUVOCT. Klachten van allergische reacties kunnen zijn: jeuk over het hele lichaam, netelroos, benauwd gevoel op de borst, moeite met ademen en lage bloeddruk. Krijgt u last van een of meer van deze klachten? Stop dan de injectie direct en neem contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts als u denkt dat uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle is met de dosis die u of uw kind krijgt. Hier kunnen verschillende oorzaken voor zijn. Sommige personen die dit geneesmiddel gebruiken, kunnen antistoffen tegen factor VIII ontwikkelen. Deze antistoffen worden ook wel factor VIII-remmers genoemd. De vorming van factor VIII-remmers is een bekend probleem tijdens de behandeling met alle factor VIII-geneesmiddelen. Deze remmers, vooral bij hoge waarden, zorgen ervoor dat de behandeling niet goed werkt. U of uw kind wordt met veel aandacht gecontroleerd op de ontwikkeling van deze remmers.

Gebeurtenissen die horen bij het hart en de bloedvaten

Heeft u een hartziekte of loopt u risico op een hartziekte? Dan moet u extra voorzichtig zijn wanneer u factor VIII-geneesmiddelen gebruikt en contact opnemen met uw arts.

Problemen die horen bij de katheter

Heeft u een centraal veneuze lijn (katheter/infuuslijn) nodig? Dan moet rekening worden gehouden met het risico op problemen die horen bij de centraal veneuze lijn, zoals: lokale infecties, bacteriën in het bloed en bloedpropjes (trombose) op de plek van de katheter.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ALTUVOCT heeft geen of een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts die ervaren is in de zorg voor patiënten met hemofilie A zal de behandeling met ALTUVOCT starten. ALTUVOCT wordt gegeven met een injectie in een bloedvat.

Nadat patiënten of verzorgers de gepaste training hebben gekregen in de juiste injectietechniek, is het mogelijk dat zij ALTUVOCT thuis kunnen toedienen. Uw arts berekent uw dosis (in internationale eenheden of "I.E."). De dosis zal afhankelijk zijn van uw gewicht en of de dosis wordt gebruikt om een bloeding te voorkomen of een bloeding te behandelen.

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

Gegevens bijhouden

Telkens als u ALTUVOCT gebruikt, moet u de datum, de naam van het geneesmiddel en het lotnummer noteren.

Preventie van bloedingen

De normale dosis ALTUVOCT is 50 internationale eenheden (I.E.) per kg lichaamsgewicht. De injectie wordt elke week gegeven.

Behandeling van bloedingen

De dosis van ALTUVOCT is 50 internationale eenheden (I.E.) per kg lichaamsgewicht. De dosis en hoe vaak de injectie wordt gegeven hangen af van hoe erg de bloeding is en de plaats van de bloeding.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

ALTUVOCT kan gebruikt worden bij kinderen van alle leeftijden. De geadviseerde dosis is dezelfde als die voor volwassenen.

Hoe wordt dit middel gegeven?

ALTUVOCT wordt gegeven met een injectie in een bloedvat. Zie 'Handleiding voor het gebruik van ALTUVOCT' voor meer informatie.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts. U moet ALTUVOCT altijd gebruiken precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Injecteer uw dosis zodra u hieraan denkt en ga daarna verder met uw normale doseringsschema. Weet u niet zeker wat u moet doen? Vraag dit dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stopt u met het gebruik van ALTUVOCT? Dan bent u misschien niet langer beschermd tegen bloedingen of tegen bloedingen die op dat moment niet stoppen. Stop niet met het gebruik van ALTUVOCT zonder eerst met uw arts te praten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Krijgt u last van overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties (plotselinge, zware allergische reacties)? Dan moet de injectie direct worden stopgezet. U moet direct contact opnemen met uw arts.

Klachten van overgevoeligheidsreacties/anafylactische reacties kunnen zijn:

- | | |
|--|---|
| • zwelling van het gezicht | • veel blozen |
| • huiduitslag | • hoofdpijn |
| • jeuk over het hele lichaam | • lage bloeddruk |
| • uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten) | • zich ziek voelen of zich niet lekker voelen |
| | • misselijk zijn |

- benauwd gevoel op de borst
- moeite met ademen
- branderig en stekend gevoel op de plaats van de injectie
- koude rillingen
- rusteloos zijn en snelle hartslag
- duizelig zijn
- flauwvallen (verlies van het bewustzijn)

Risico op vorming van remmers

Bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met factor VIII-geneesmiddelen, komt de vorming van remmende antistoffen zeer vaak voor (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten) (zie rubriek 2). Bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (een behandeling langer dan 150 dagen), komt dit risico soms voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten). Ontstaan bij u of uw kind remmende antistoffen? Dan is het mogelijk dat het geneesmiddel minder goed gaat werken en kan u of uw kind bloedingen krijgen die niet stoppen. Als dit gebeurt, moet u direct contact opnemen met uw arts.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met dit geneesmiddel.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- gewrichtspijn (artralgie)

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

- pijn in armen, handen, benen of voeten
- rugpijn
- jeukende, rode of droge huid (eczeem)
- huiduitslag
- jeukende huiduitslag (urticaria)
- koorts
- overgeven

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

- reacties op de plaats van de injectie (waaronder blauwe plek en ontsteking)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voorafgaand aan het oplossen van het ALTUVOCT-poeder kan het worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) tijdens een enkele periode van maximaal 6 maanden. De datum waarop u het geneesmiddel uit de koelkast neemt, moet u op de doos noteren. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het middel niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst.

Niet gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum die op de injectieflacon staat gedrukt of 6 maanden nadat de doos uit de koelkast werd genomen. De kortste periode is beslissend.

Wanneer u het ALTUVOCT-poeder heeft opgelost in het oplosmiddel dat wordt meegeleverd in de voorgevulde spuit, moet het direct worden gebruikt. U mag de bereide oplossing niet opnieuw in de koelkast plaatsen.

Na mengen moet de oplossing helder en kleurloos tot een beetje melkachtig zijn. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is efanesoctocog alfa (-humane-recombinant-stollingsfactor VIII). Elke injectieflacon van ALTUVOCT bevat nominaal 250, 500, 750, 1.000, 2.000, 3.000 of 4.000 I.E. efanesoctocog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, calciumchloridedihydraat, histidine, argininehydrochloride, polysorbaat 80.

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

ALTUVOCT wordt geleverd als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is een wit tot gebroken wit poeder of een 'cake'. Het oplosmiddel dat wordt geleverd voor het bereiden van de oplossing die met een injectie toegediend moet worden, is een heldere, kleurloze oplossing. Na de bereiding is de oplossing die met een injectie toegediend moet worden, helder en kleurloos tot een beetje melkachtig.

Elke verpakking van ALTUVOCT bevat 1 injectieflacon met poeder, 3 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter en 1 infusieset.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zweden

Fabrikant

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Zweden

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

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

Sla de bijsluiter om voor handleiding voor de bereiding en toediening.

Handleiding voor het gebruik van ALTUVOCT

LEES DEZE HANDLEIDING GOED VOORDAT U ALTUVOCT GEBRUIKT.

ALTUVOCT wordt toegediend met een injectie in een bloedvat (intraveneus) nadat het poeder voor injectie is opgelost met het in de voorgevulde spuit meegeleverde oplosmiddel.

Heeft u voor uw dosis meerdere injectieflacons nodig? Dan ontvangt u meerdere verpakkingen en bij voorkeur een grote spuit.

Gebruikt u ALTUVOCT voor de eerste keer? Dan moet uw zorgverlener u laten zien hoe u ALTUVOCT op de juiste manier moet bereiden en injecteren. Heeft u nog vragen? Stel ze dan aan uw zorgverlener.

Belangrijke informatie

Controleer of u de juiste productnaam en sterkte heeft. Zorg ervoor dat u weet hoe vaak u ALTUVOCT moet toedienen.

Gebruik het geneesmiddel niet als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken, als het is geopend of beschadigd lijkt te zijn.

ALTUVOCT mag niet gemengd worden met andere oplossingen voor injectie.

ALTUVOCT moet bij voorkeur in de koelkast worden bewaard. Laat de injectieflacon en de spuit met het oplosmiddel vóór gebruik op kamertemperatuur komen. Gebruik geen aparte warmtebron.

Controleer alle onderdelen vóór gebruik op beschadiging; gebruik ze niet als ze beschadigd lijken te zijn.

Alle onderdelen mogen maar 1 keer gebruikt worden.

Was uw handen en maak een vlak oppervlak schoon voordat u het middel gaat bereiden. Plaats de spuit op veilige wijze op een schoon oppervlak als u deze niet vasthoudt.

Handleiding voor de onderdelen (meegeleverd in de doos)

ALTUVOCT wordt gemengd door het poeder voor injectie (A) op te lossen in het oplosmiddel dat in de voorgevulde spuit (B) wordt meegeleverd. Daarna moet de ALTUVOCT-oplossing worden toegediend met de infusieset (E).



A. Injectieflacon met poeder



B. Spuit van 3 ml (voorgevuld met het oplosmiddel)



C. Zuigerstaaf



D. Injectieflaconadapter



E. Infusieset

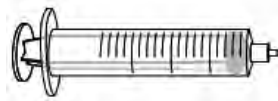
Bijkomende onderdelen (niet meegeleverd in de doos)

Zorg dat u alcoholdoekjes (F) beschikbaar heeft.

Het is mogelijk dat uw apotheker u een afzonderlijke, grote spuit (G) heeft gegeven om de oplossing van meerdere injectieflacons in een enkele spuit op te trekken. Als u GEEN grote spuit heeft gekregen, volg dan stap 6 tot en met 8 om de oplossing van elke spuit toe te dienen.



F. Alcoholdoekjes

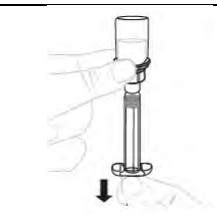


G. Grote spuit

Mengen

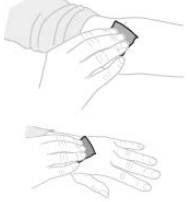
1. <u>De injectieflacon klaarmaken</u>	
a. De dop van de injectieflacon verwijderen Houd de injectieflacon met poeder (A) vast op een schoon, vlak oppervlak en verwijder de plastic dop.	
b. De bovenkant van de injectieflacon schoonvegen Veeg de bovenkant van de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje. Laat de bovenkant van de injectieflacon nergens mee in aanraking komen na het schoonvegen.	
c. De verpakking met de injectieflaconadapter openen Verwijder het papieren beschermlijpje van de verpakking met de injectieflaconadapter (D). Raak de injectieflaconadapter niet aan en haal hem niet uit de verpakking.	
d. De injectieflaconadapter aanbrengen Plaats de verpakking met de injectieflaconadapter recht over de bovenkant van de injectieflacon. Duw de adapter stevig naar beneden tot hij op zijn plaats vastklikt. De pin prikt door de stop van de injectieflacon.	
2. <u>De spuit klaarmaken</u>	
a. De zuigerstaaf aanbrengen Breng de zuigerstaaf (C) in de spuit van 3 ml (B) in. Draai de zuigerstaaf rechtsom totdat hij stevig is aangebracht.	

b.	De dop van de spuit verwijderen Breek het bovenste deel van de witte dop ter hoogte van de scheurrand (perforaties) af van de spuit van 3 ml en leg het opzij. ⚠ Raak de binnenkant van de dop of de punt van de spuit niet aan.	
3. <u>De spuit op de injectieflacon zetten</u>		
a.	De verpakking van de injectieflaconadapter verwijderen Verwijder de verpakking van de injectieflaconadapter en gooi deze weg.	
b.	De spuit op de injectieflaconadapter zetten Houd de injectieflaconadapter bij het onderste uiteinde vast. Plaats de punt van de spuit over de bovenkant van de injectieflaconadapter. Draai de spuit rechtsom totdat hij stevig vastzit.	
4. <u>Het poeder met het oplosmiddel oplossen</u>		
a.	Oplosmiddel aan de injectieflacon toevoegen Druk langzaam de zuigerstaaf naar beneden om al het oplosmiddel in de injectieflacon te injecteren.	
b.	Poeder oplossen Zwenk, met uw duim op de zuigerstaaf, voorzichtig met de injectieflacon totdat het poeder is opgelost. Niet schudden.	
c.	De oplossing controleren Controleer de oplossing vóór toediening. De oplossing moet helder en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als die troebel is of zichtbare deeltjes bevat.	
5. <u>Bij gebruik van meerdere injectieflacons</u>		
Als u voor uw dosis meerdere injectieflacons nodig heeft, volg dan de stappen hieronder (5a en 5b); ga anders door naar stap 6.		

a. 1 tot en met 4 herhalen Herhaal stap 1 tot en met 4 met alle injectieflacons totdat u voldoende oplossing voor uw dosis heeft bereid. Verwijder van elke injectieflacon de spuit van 3 ml (zie stap 6b), waarbij u de oplossing in elke injectieflacon laat.	
b. De grote spuit (G) gebruiken die de apotheker heeft gegeven Breng voor elke injectieflacon de grote spuit (G) op de injectieflaconadapter aan (zie stap 3b) en voer stap 6 uit om de oplossing van elke injectieflacon in de grote spuit samen te brengen. Als u maar een deel van een volledige injectieflacon nodig heeft, gebruikt u de schaal op de spuit om te zien hoeveel oplossing u optrekt volgens de uitleg van uw zorgverlener.	
6. <u>Oplossing in de spuit optrekken</u>	
a. Oplossing optrekken Richt de spuit omhoog. Trek langzaam aan de zuigerstaaf om alle oplossing op te trekken in de spuit.	
b. De spuit losmaken Maak de spuit los van de injectieflacon terwijl u de injectieflaconadapter vasthoudt. Draai de spuit linksom om hem los te maken.	

Toediening

7. <u>Klaarmaken voor injectie</u>	
a. De dop aan het uiteinde van het slangetje verwijderen Open de verpakking van de infusieset (E) (niet gebruiken als deze beschadigd is). Verwijder de dop van het slangetje. ⚠ Raak het onbeschermde uiteinde van het slangetje van de set niet aan.	
b. De spuit aanbrengen Bevestig de klaargemaakte spuit aan het uiteinde van het slangetje van de infusieset door de spuit rechtsom te draaien.	

c. De injectieplaats klaarmaken Breng indien nodig een riem om uw arm aan (tourniquet). Veeg de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje (F).	
d. Lucht uit de spuit en het slangetje verwijderen Verwijder lucht door de spuit omhoog te richten en voorzichtig op de zuigerstaaf te duwen. Duw de oplossing niet door de naald. ⚠ Het kan gevaarlijk zijn om lucht in het bloedvat injecteren.	
8. <u>De oplossing injecteren</u>	
a. De naald inbrengen Verwijder de beschermkap van de naald. Breng de naald in een bloedvat in volgens de uitleg van uw arts of verpleegkundige en verwijder de tourniquet als die gebruikt is. ❗ U kunt een pleister gebruiken om de plastic vleugeltjes van de naald op de injectieplaats te houden om beweging te voorkomen.	
b. De oplossing injecteren De bereide oplossing moet in 1 tot 10 minuten in het bloedvat worden geïnjecteerd, op basis van wat u comfortabel vindt.	
9. <u>Op veilige wijze weggooien</u>	
a. De naald verwijderen Verwijder de naald. Vouw de naaldbescherming om; deze moet op zijn plaats klikken.	
b. Op veilige wijze weggooien Gooi de gebruikte naald, alle ongebruikte oplossing, de spuit en de lege injectieflacon op veilige wijze weg in een daartoe bestemde container voor medisch afval. ⚠ Materiaal niet opnieuw gebruiken.	

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor efanesoctocog alfa, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over overgevoeligheidsreacties afkomstig van spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, een positieve 'de-challenge' en/of 're-challenge' en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen efanesoctocog alfa en overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft de conclusie getrokken dat de productinformatie van producten die efanesoctocog alfa bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor efanesoctocog alfa is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel/de geneesmiddelen dat/die efanesoctocog bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.