

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esperoct 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 3 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 4 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 5 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Esperoct 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 500 UI di turoctocog alfa pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 125 UI di turoctocog alfa pegilato.

Esperoct 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 1 000 UI di turoctocog alfa pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 250 UI di turoctocog alfa pegilato.

Esperoct 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 1500 UI di turoctocog alfa pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 375 UI di turoctocog alfa pegilato.

Esperoct 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 2 000 UI di turoctocog alfa pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 500 UI di turoctocog alfa pegilato.

Esperoct 3 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 3 000 UI di turoctocog alfa pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 750 UI di turoctocog alfa pegilato.

Esperoct 4 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 4 000 UI di turoctocog alfa pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 1 000 UI di turoctocog alfa pegilato.

Esperoct 5 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 5 000 UI di turoctocog alfa pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 1 250 UI di turoctocog alfa pegilato.

L'efficacia (UI) è determinata per mezzo del test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di turoctocog alfa pegilato è di circa 9 500 UI/mg di proteina.

Il principio attivo turoctocog alfa pegilato è un coniugato covalente della proteina turoctocog alfa* con un polietilenglicole (PEG) da 40 kDa.

*Fattore VIII umano, prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in linea cellulare di ovaio di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO), e nella coltura cellulare, purificazione, coniugazione o formulazione di Esperoct non sono utilizzati additivi di origine umana o animale.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino ricostituito contiene 30,5 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4)

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore da bianco a bianco sporco.
Il solvente è limpido e incolore.

pH: 6,9.
Osmolalità: 590 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).

Esperoct può essere utilizzato in pazienti di tutte le fasce di età

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Se necessario, durante il corso del trattamento, si consiglia di determinare in modo appropriato i livelli di attività del fattore VIII per impostare gli aggiustamenti del regime posologico di Esperoct. I pazienti possono rispondere diversamente al fattore VIII, mostrando emivite e riprese incrementali differenti. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento in pazienti sottopeso o sovrappeso. In caso di interventi chirurgici significativi, è indispensabile eseguire un monitoraggio della terapia sostitutiva del fattore VIII misurando l'attività plasmatica del fattore VIII.

L'attività del fattore VIII di Esperoct può essere misurata usando i test convenzionali per il fattore VIII, il test cromogenico e il test one-stage.

Quando si utilizza un test di coagulazione one-stage *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per determinare l'attività del fattore VIII nei campioni di sangue dei pazienti, i risultati dell'attività del fattore VIII plasmatico possono essere significativamente influenzati dal tipo di reagente aPTT e dallo standard di riferimento utilizzato nel test. Quando si utilizza il test di coagulazione one-stage, è necessario evitare alcuni reagenti a base di silice che causano una sottostima del livello di fattore. Inoltre, ci possono essere discrepanze significative tra i risultati ottenuti dal test di coagulazione one stage basato su aPTT e il test cromogenico secondo Ph. Eur. Ciò è importante in particolare quando si cambia il laboratorio e/o i reagenti utilizzati nel test.

Posologia

La dose, l'intervallo di somministrazione e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia, dal livello di attività individuato del fattore VIII e dalle condizioni cliniche del paziente. Il numero di unità di fattore VIII somministrato è espresso in Unità Internazionali (UI), che si riferisce all'attuale standard di concentrazione dell'OMS per i prodotti contenenti fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al livello normale plasmatico umano) sia in Unità Internazionali per dL (riferite all'attuale standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

L'attività di una Unità Internazionale (UI) di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano.

Trattamento al bisogno e trattamento degli episodi emorragici

Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII di 2 UI/dL.

La dose necessaria è determinata con la seguente formula:

Unità richieste (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg per UI/dL)

La quantità di fattore da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica del singolo caso.

Le indicazioni sulla posologia di Esperoct per il trattamento al bisogno e per il trattamento degli episodi emorragici intercorrenti sono fornite nella tabella 1. Il livello di attività plasmatica del fattore VIII deve essere mantenuto ai livelli di plasma descritti o superiori (in UI per dL o in % normale). Per il trattamento delle emorragie è possibile somministrare una dose singola massima di Esperoct a 75 UI/kg e una dose totale massima di Esperoct di 200 UI/kg/24 ore.

Tabella 1 Guida per il trattamento degli episodi emorragici con Esperoct

Grado dell'emorragia	Livello di fattore VIII necessario (UI/dL o % normale)^a	Frequenza di somministrazione (ore)	Durata della terapia
Lieve Ematrosi precoce, sanguinamento muscolare lieve o del cavo orale lieve	20-40	12-24	Fino a che l'emorragia non si risolve
Moderata	30-60	12-24	Fino a che l'emorragia non si risolve

Grado dell'emorragia	Livello di fattore VIII necessario (UI/dL o % normale)^a	Frequenza di somministrazione (ore)	Durata della terapia
Ematrosi più estesa, emorragia intramuscolare, ematoma.			
Emorragie severe o pericolose per la vita	60-100	8-24	Fino a che il pericolo non si sconfigura

^a La dose necessaria è determinata con la seguente formula:

Unità richieste (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg per UI/dL)

Gestione perioperatoria

Il livello di dose e gli intervalli di somministrazione per gli interventi chirurgici dipendono dalla procedura e dalla pratica locale. Può essere somministrata una dose singola massima di Esperoct di 75 UI/kg e una dose totale massima di Esperoct di 200 UI/kg/24 ore.

La frequenza di somministrazione e la durata della terapia deve essere sempre regolata individualmente in base alla risposta clinica soggettiva.

La tabella 2 include le raccomandazioni generali sul dosaggio di Esperoct nel trattamento perioperatorio. È opportuno mantenere un'attività di fattore VIII uguale o superiore all'intervallo target.

Tabella 2 Guida per il dosaggio di Esperoct nel trattamento perioperatorio

Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) o (UI/dL)^a	Frequenza di somministrazione (ore)	Durata della terapia
Intervento chirurgico di piccola entità Inclusa l'estrazione dentaria	30-60	Entro un'ora prima dell'intervento Ripetere dopo 24 ore, se necessario	Dose singola o ripetere l'iniezione ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino a guarigione
Intervento chirurgico maggiore	80-100 (pre e post-intervento)	Entro un'ora prima dell'intervento per portare l'attività del fattore VIII entro l'intervallo target Ripetere dalle 8 alle 24 ore per mantenere l'attività del fattore VIII entro l'intervallo target	Ripetere l'iniezione dalle 8 alle 24 ore al bisogno, fino a raggiungere un'adeguata guarigione della ferita Considerare di continuare la terapia per altri 7 giorni per mantenere un'attività del fattore VIII dal 30% al 60% (UI/dL)

^a La dose necessaria è determinata con la seguente formula:

Unità richieste (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg per UI/dL)

Profilassi

La dose raccomandata negli adulti è di 50 UI di Esperoct per kg di peso corporeo ogni 4 giorni.

Aggiustamenti della dose e intervalli di somministrazione possono essere considerati sulla base dei livelli di fattore VIII e della tendenza individuale al sanguinamento.

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata negli adolescenti (da 12 anni in poi) è la stessa degli adulti.

La dose raccomandata per la profilassi in bambini al di sotto dei 12 anni di età è di 65 UI per kg di peso corporeo (50-75 UI/kg) somministrata due volte alla settimana. Aggiustamenti della dose e intervalli di somministrazione possono essere considerati sulla base dei livelli di fattore VIII raggiunti e della tendenza individuale al sanguinamento.

Per maggiori dettagli sull'uso pediatrico vedere i paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2

Modo di somministrazione

Esperoct è per uso endovenoso.

Esperoct deve essere somministrato con iniezione endovenosa (in circa 2 minuti) dopo la ricostituzione della polvere liofilizzata con 4 mL di solvente forniti (soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%)).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Reazione allergica nota alle proteine di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni da ipersensibilità di tipo allergico con Esperoct. Il prodotto contiene tracce di proteine di criceto, che in alcuni pazienti possono causare reazioni allergiche. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, ai pazienti deve essere consigliato di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e contattare il medico. I pazienti devono essere informati circa le reazioni da ipersensibilità di tipo immediato che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, devono essere implementate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline (IgG) dirette contro l'attività pro-coagulante del fattore VIII, quantificati utilizzando il test modificato in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla gravità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo questo rischio maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma può continuare per tutta la vita, sebbene il rischio sia inusuale.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore, con quelli a basso titolo che incidono meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo. In generale, tutti i pazienti trattati con fattore VIII della coagulazione devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per lo sviluppo di inibitori mediante adeguati controlli clinici e test di laboratorio. Se non si raggiungono i livelli previsti di attività plasmatica del fattore VIII o se l'emorragia non è controllata con un dosaggio appropriato, deve essere eseguito il test per la rilevazione dell'inibitore del fattore VIII. Nei pazienti con elevati livelli di inibitore, la terapia con il fattore VIII può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre terapie. La gestione di questi pazienti deve essere controllata da un medico con esperienza nella cura dell'emofilia e conoscenza degli inibitori del fattore VIII.

Diminuzione dell'attività del fattore VIII nei pazienti precedentemente trattati

Da rapporti post marketing, è stata riportata una diminuzione dell'attività del fattore VIII in assenza di inibitori rilevabili del fattore VIII in pazienti precedentemente trattati (PPT). La ridotta attività del fattore VIII è stata osservata al momento del passaggio a Esperoct e può, in alcuni casi, essere stata associata ad anticorpi anti-PEG. Al momento del passaggio, deve essere considerata un'appropriata determinazione dell'attività del fattore VIII.

Vedere il paragrafo 4.8 per ulteriori informazioni.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti, la terapia sostitutiva con fattore VIII può aumentare il rischio di evento cardiovascolare.

Complicanze da catetere

Se è richiesto l'uso di un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVC), deve essere considerato il rischio di complicanze correlate all'uso di un CVC, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi nel sito del catetere.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano ad adulti e bambini.

Diminuzione del recupero incrementale del fattore VIII in pazienti precedentemente non trattati

In 31 dei 59 pazienti non trattati in precedenza (*previously untreated patients*, PUP) è stata osservata una diminuzione del recupero incrementale (*incremental recovery*, RI) del fattore VIII in assenza di inibitori del fattore VIII rilevabili negli studi clinici. Di questi, 14 pazienti hanno avuto una sola misurazione singola di RI basso, mentre 17 pazienti hanno avuto 2 o più RI bassi consecutivi nell'arco di 5-10 ED. La diminuzione del RI era temporanea e tornava a $> 0,6$ (UI/dL)/(UI/kg) tra 15 e 70 ED. La diminuzione dell'RI è stata osservata con l'aumento dei titoli di IgG anti-PEG nei PUP senza inibitori del fattore VIII. Un RI basso consecutivo potrebbe essere potenzialmente associato a una ridotta efficacia durante questo periodo di tempo. Si raccomanda il monitoraggio dei pazienti pediatrici, compreso il monitoraggio dell'attività del fattore VIII post-dosaggio. Se un'emorragia non viene controllata con la dose raccomandata di Esperoct e/o non si raggiungono i livelli di attività del fattore VIII previsti in assenza di inibitori del FVIII, si deve considerare la possibilità di aggiustare la dose, la frequenza di somministrazione o di sospendere il trattamento con il prodotto.

Considerazioni correlate all'eccipiente

Questo medicinale contiene 30,5 mg di sodio per flaconcino ricostituito, equivalente a 1,5% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni di medicinali a base di fattore VIII della coagulazione umana (rDNA) con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore VIII. Sulla base dei rari casi di emofilia A nelle donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Esperoct non ha influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sono state raramente osservate ipersensibilità e reazioni allergiche (le quali possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nel sito di iniezione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) e, in alcuni casi, possono progredire ad anafilassi severa (incluso lo shock).

Sono state osservate molto raramente reazioni di ipersensibilità, causate dalla formazione di anticorpi contro le proteine di criceto.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Esperoct. Se si verifica la formazione di tali inibitori, i pazienti manifesteranno un'insufficiente risposta clinica al trattamento. In questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato per l'emofilia.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 3 è riportata la frequenza delle reazioni avverse osservata in sei studi clinici per un totale di 270 PPT e di 81 PUP, con emofilia A severa (< 1% di attività endogena del fattore VIII) e senza precedenti di inibitori. Le categorie delle reazioni avverse presentate nella tabella 3 sono presentate in base alla classificazione sistemica organica (SOC e Livello Termine Preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), sconosciuta (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3 Frequenza delle reazioni avverse ai farmaci negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza (PPT)	Frequenza (PUP)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII*	Non comune	Molto comune**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune	-
	Eritema	Comune	Comune
	Eruzione cutanea	Comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza (PPT)	Frequenza (PUP)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di iniezione***	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità al farmaco	-	Comune
	Ipersensibilità	Non comune	-
Esami diagnostici	Livello del fattore VIII della coagulazione diminuito	Non nota****	-

* Il paziente con inibizione confermata del fattore VIII è stato identificato da un risultato iniziale del test di inibizione $\geq 0,6$ unità Bethesda (BU) confermato in un secondo campione prelevato non più di 2 settimane dopo.

** Copertura di pazienti con inibitore del fattore VIII confermato in pazienti a rischio (con almeno 10 giorni di esposizione).

*** Termini preferiti che includevano reazioni nella sede di iniezione: Reazione nella sede di iniezione, ematoma nel sito di iniezione dei vasi, reazione del sito di infusione, eritema del sito di iniezione, eruzione cutanea nel sito di iniezione, dolore al sito di iniezione dei vasi e gonfiore del sito di iniezione.

**** sulla base di rapporti post-marketing

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Inibitori del fattore VIII

Un caso confermato di inibitore del fattore VIII si è verificato in un paziente di 18 anni precedentemente trattato in trattamento profilattico con Esperoct. Il paziente presentava l'inversione dell'introne 22 del gene del FVIII ed era ad alto rischio di sviluppare inibitori del fattore VIII. Non vi sono indicazioni di un aumento del rischio di sviluppo di inibitori del fattore VIII con il trattamento di Esperoct rispetto ad altri prodotti di fattore VIII.

Anticorpi anti-farmaco

Vi è stato un caso di anticorpi anti-farmaco persistenti concomitanti con il caso confermato di inibitori del fattore VIII (vedere sopra *inibitori del fattore VIII*). Tre pazienti hanno avuto risultati del test transitoriamente positivi per gli anticorpi anti-farmaco dopo somministrazione di Esperoct ma non è stata stabilita alcuna correlazione con gli eventi avversi.

Anticorpi anti-PEG

Durante il programma di sperimentazione clinica, trentasette pazienti hanno avuto anticorpi anti-PEG preesistenti prima della somministrazione di Esperoct. Venti dei 37 pazienti erano negativi per gli anticorpi anti-PEG dopo la somministrazione di Esperoct. Diciassette pazienti hanno sviluppato anticorpi anti-PEG a basso titolo transitori. Non è stata stabilita nessuna correlazione con gli eventi avversi.

Dai report post marketing, la presenza di anticorpi anti-PEG è stata osservata anche al momento del passaggio a Esperoct. In alcuni pazienti la presenza di anticorpi anti-PEG può essere stata associata ad un livello di attività del fattore VIII inferiore al previsto.

Popolazione pediatrica

Nessuna differenza nel profilo di sicurezza è stata osservata tra i pazienti pediatrici e gli adulti trattati precedentemente.

In alcuni PUP è stata osservata una temporanea diminuzione del RI del fattore VIII in assenza di inibitori del fattore VIII rilevabili (per maggiori dettagli, vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.**

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD02.

Meccanismo d'azione

Turoctocog alfa pegilato è un fattore VIII ricombinante (rFVIII) umano purificato con polietilenglicole (PEG) da 40 kDa coniugato alla proteina. Il PEG è legato in posizione O al glicano del dominio B troncato di rFVIII (turoctocog alfa). Il meccanismo di azione di turoctocog alfa pegilato si basa sulla sostituzione del fattore VIII in pazienti con deficit o assenza dello stesso, in quanto affetti da emofilia A. Quando turoctocog alfa pegilato è attivato dalla trombina nel sito dell'infortunio, il dominio B contenente la frazione di PEG e la regione a3 si separano, generando, quindi, il fattore VIII ricombinante attivato (rFVIIIa), simile nella struttura al fattore nativo VIIIa.

Il complesso del fattore VIII/von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) che presentano funzioni fisiologiche differenti. Quando iniettato in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore von Willebrand nel flusso ematico del paziente. La forma attiva del fattore VIII agisce come cofattore per l'attivazione del fattore IX, accelerando la conversione del fattore X nella forma attiva. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina, poi, converte il fibrinogeno in fibrina permettendo così la formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia della coagulazione a trasmissione ereditaria legata al cromosoma X, dovuta a bassi livelli di fattore VIII:C e che comporta sanguinamenti profusi in articolazioni, muscoli e organi interni, spontanei o a seguito di trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva del fattore VIII si aumentano i livelli di fattore VIII nel plasma, così da permettere una correzione della carenza di fattore e della tendenza al sanguinamento.

Efficacia clinica nella profilassi e nel trattamento delle emorragie

L'efficacia clinica di Esperoct nella profilassi e nel trattamento di emorragie è stata studiata in sette studi multicentrici, prospettici. Tutti i pazienti avevano emofilia A severa.

A nota, il tasso annuale di sanguinamento (*annualised bleeding rate*, ABR) non è confrontabile tra le diverse concentrazioni di fattore e tra i diversi studi clinici.

Profilassi negli adulti/adolescenti

L'efficacia di Esperoct nella profilassi e nel trattamento dei sanguinamenti è stata valutata in uno studio in aperto, non controllato su pazienti adulti e adolescenti con emofilia A severa di età pari o superiore a 12 anni in poi. Le proprietà profilattiche di Esperoct sono state dimostrate con un dosaggio di 50 UI per kg di peso corporeo ogni 4 giorni oppure ogni 3–4 giorni (due volte a settimana) in 175 pazienti. La mediana del tasso annuale di sanguinamenti (*annualised bleeding rate*, ABR) in adulti e adolescenti soggetti a Esperoct ogni 3-4 giorni era di 1,18 (scarto interquartile IQR: 0,00;4,25), mentre l'ABR spontaneo era 0,00 (IQR: 0,00;1,82), l'ABR traumatico era 0,00 (IQR: 0,00;1,74) e l'ABR articolare era 0,85 (IQR: 0,00;2,84). Includendo le imputazioni (sostituendo i dati mancanti per i pazienti ritirati con un valore sostituito), l'ABR medio stimato per tutti i sanguinamenti era di 3,70 (IC 95%: 2,94; 4,66). Dei 175 adulti/adolescenti in profilassi, 70 (40%) non hanno avuto sanguinamenti. Il consumo medio annuale per la profilassi era di 4 641 UI / kg.

Gli adulti/adolescenti che hanno avuto un tasso di sanguinamento basso di 0-2 episodi emorragici negli ultimi 6 mesi e hanno ricevuto almeno 50 dosi di Esperoct hanno avuto l'opzione di essere randomizzati per il trattamento profilattico ogni 7 giorni (75 UI/kg 7 giorni) o 4 giorni (50 UI/kg 4 giorni). Un totale di 55 dei 120 pazienti idonei hanno scelto di essere randomizzati (17 per la somministrazione ogni 4 giorni e 38 ogni 7 giorni di 75 UI). L'ABR per i pazienti randomizzati era 1,77 (0,59; 5,32) per il trattamento ogni 4 giorni e 3,57 (2,13; 6,00) per la profilassi una volta alla settimana. Nove di questi pazienti sono tornati alla profilassi ogni 4 giorni durante la fase di studio randomizzato. Complessivamente, incluse tutte le parti di estensione, 31 dei 61 pazienti con somministrazione ogni 7 giorni sono tornati alla profilassi ogni 4 giorni.

Profilassi in pazienti precedentemente trattati (PPT) (sotto i 12 anni)

L'efficacia e la sicurezza di Esperoct per il trattamento profilattico e al bisogno degli episodi emorragici sono state valutate in uno studio in aperto, con singolo braccio, non controllato su 68 bambini al di sotto dei 12 anni con emofilia A severa. L'effetto profilattico di Esperoct è stato dimostrato con un dosaggio profilattico medio di 64,7 UI per kg di peso corporeo due volte alla settimana. La mediana e la media stimata del tasso annuale di sanguinamenti nei bambini al di sotto dei 12 anni che hanno ricevuto Esperoct due volte alla settimana era 1,95 e 2,13 (95% CI: 1,48;3,06) e [1,95] (IQR: 0,00;2,79), mentre per l'ABR spontaneo era rispettivamente 0,00 e 0,58 (95% CI: 0,24;1,40), per l'ABR traumatico era 0,00 e 1,52 (95% CI: 1,07;2,17) e l'ABR articolare era 0,00 e 1,03 (95% CI: 0,59;1,81). Dei 68 bambini sotto i 12 anni in profilassi, 29 (42,6%) non hanno avuto sanguinamenti.

Il consumo medio annuale per la profilassi era di 6 475 UI / kg.

A causa della lunga durata dello studio, diversi pazienti hanno superato la fascia di età in cui erano stati inizialmente arruolati: alcuni < 6 anni hanno anche contribuito alla fascia di età 6-11 anni e alcuni di età 6-11 anni sono passati alla fascia di età adolescenziale. I principali risultati di efficacia nei pazienti di età <12 anni, suddivisi per fase principale e di estensione, sono riassunti nella tabella 4.

Tabella 4 Tasso annuale di sanguinamento (ABR) nello studio sulle PTP pediatriche per fasce di età effettive (fase principale e di estensione) - set di analisi completo

	Fase principale		Fase di estensione	
Età dei pazienti*	0-5 anni (N=34)	6-11 anni (N=34)	0-5 anni (N=27)	6-11 anni (N=53)
Numero di sanguinamenti	30	32	41	134
Media del periodo di trattamento (anni)	0,46	0,51	4,79	4,86
ABR totale				
Media stimata da Poisson (95% CI)	1,94 (1,12; 3,36)	1,84 (1,08; 3,13)	0,32 (0,15; 0,66)	0,52 (0,35; 0,78)
Mediana (IQR)	1,94 (0,00; 2,08)	1,94 (0,00; 2,08)	0,22 (0,00; 0,44)	0,21 (0,00; 0,64)

*alcuni pazienti hanno contribuito ad entrambi le fasce di di età

Profilassi nei pazienti non trattati precedentemente (*previously untreated patients*, PUP) (sotto i 6 anni)

L'efficacia e la sicurezza di Esperoct sono state valutate in uno studio di fase 3 multinazionale, non randomizzato, in aperto. La pre-profilassi (trattamento facoltativo al bisogno per gli episodi di sanguinamento e/o la somministrazione di 60 UI/kg a intervalli superiori a una settimana fino a quando il soggetto ha raggiunto i 20 giorni di esposizione (*exposure day*, EDs) o i 24 mesi di età) e il trattamento profilattico dei sanguinamenti sono stati valutati in 81 PUP di età inferiore a 6 anni con emofilia A severa. Degli 81 pazienti totali, 55 pazienti hanno iniziato la pre-profilassi e 42 di questi pazienti sono poi passati alla profilassi. In totale 69 pazienti hanno ricevuto la profilassi con un dosaggio profilattico medio di 68,9 UI per kg di peso corporeo due volte alla settimana.

L'effetto profilattico di Esperoct nei PUP di età inferiore a 6 anni con emofilia A severa è stato dimostrato con una mediana e una media stimata del tasso annuale di sanguinamento rispettivamente di 1,35 e 1,76 (IC 95%: 1,26; 2,46).

Il consumo medio annuo per i 69 PUP in profilassi è stato di 5 395 UI/kg.

I principali risultati di efficacia nei PUP in profilassi suddivisi per fase principale e di estensione sono riassunti nella tabella 5.

Tabella 5 Tasso annuale di sanguinamento (ABR) nello studio sulle PUP pediatriche (fase principale e di estensione) - set di analisi completo

	Fase principale (N=69)	Fase di estensione (N=55)
Numero di sanguinamenti	124	223
Media del periodo di trattamento (anni)	0,60	2,83
ABR totale		
Media stimata da Poisson (95% CI)	2,98(2,16; 4,10)	1,43 (0,98; 2,10)
Mediana (IQR)	2,49(0,00; 5,22)	0,73 (0,00; 2,57)

Nello studio, sono state segnalate un totale di 56 reazioni avverse in 43 su 81 pazienti e un totale di 80 eventi avversi gravi in 48 pazienti dopo l'esposizione a Esperoct.

In 31 su 59 PUP senza inibitori, è stata osservata una riduzione temporanea del fattore VIII dopo l'esposizione a Esperoct. C'erano 17 PUP con misurazioni consecutive di IR diminuito, tutti questi soggetti avevano anticorpi IgG anti-PEG. Non può essere esclusa un'associazione tra anticorpi anti-PEG e basso IR.

Efficacia clinica di Esperoct nel trattamento di emorragie e durante il trattamento al bisogno

L'efficacia di Esperoct nel trattamento degli episodi emorragici è stata dimostrata in tutti i gruppi di età PPT. La gran parte dei sanguinamenti trattati con Esperoct era di gravità lieve/moderata. Il successo emostatico complessivo del tasso del trattamento di sanguinamenti è stato dell'84,4% nei PPT.

I tassi di successo emostatico per fasce d'età nei PTP sono stati rispettivamente dell'89,4% (0-5 anni), 82,6% (6-11 anni), 78,9% (12-17 anni) e del 84,9% (≥ 18 anni); e il 94,2% di tutti i sanguinamenti trattati è stato risolto con 1-2 iniezioni.

L'efficacia di Esperoct nel trattamento degli episodi emorragici è stata dimostrata nei PUP < 6 anni. Il tasso del successo emostatico complessivo è stato dell'91,9%; e il 93,3% di tutti i sanguinamenti trattati con successo si sono risolte con 1-2 iniezioni

Nello studio pilota, 12 pazienti sopra i 18 anni di età, hanno scelto il trattamento su richiesta. In questi pazienti, 1 270 sanguinamenti sono stati trattati con una dose media di trattamento di 37,5 UI/kg (20-75 UI/kg). Il 97% delle emorragie totali è stato trattato con efficacia con 1-2 iniezioni di Esperoct.

Efficacia clinica di Esperoct in interventi chirurgici maggiori

L'effetto emostatico di Esperoct nelle procedure chirurgiche è stato valutato in quattro studi, di cui uno dedicato alla chirurgia.

Nello studio dedicato alla chirurgia, sono stati eseguiti 49 interventi chirurgici maggiori in 35 pazienti adolescenti e adulti precedentemente trattati. Il giorno dell'intervento, i pazienti hanno ricevuto una dose media pre-chirurgica di 55,7 UI/kg (range: 27,2-86,2 UI/kg) e una dose media post-chirurgica di 30,7 UI/kg (range: 10,1-58,8 UI/kg). Il tasso di successo emostatico complessivo di Esperoct durante

gli interventi di chirurgia maggiore è stato del 95,9%, con un'efficacia emostatica giudicata eccellente o buona in 47 dei 49 interventi di chirurgia maggiore eseguiti.

In due studi condotti su bambini precedentemente trattati (di età < 12 anni), 24 pazienti sono stati sottoposti a 46 interventi chirurgici, di cui solo 1 intervento è stato classificato come maggiore, con una risposta emostatica di successo. Gli interventi chirurgici minori in questi pazienti non hanno presentato complicazioni, anche se l'efficacia emostatica e i livelli di FVIII non sono stati monitorati durante questi interventi. In 26 bambini precedentemente non trattati (di età < 6 anni) nello studio PUP, è stato riportato un effetto emostatico di successo per tutti e 4 gli interventi chirurgici maggiori e per 25 dei 30 interventi chirurgici minori. Esperoct è stato somministrato a discrezione degli sperimentatori in conformità alle raccomandazioni di dosaggio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In totale, sono stati valutati 129 profili di farmacocinetica (*pharmacokinetic*, PK) di singole dosi di Esperoct in 86 pazienti (inclusi 24 pazienti pediatrici di età compresa tra 0 a meno di 12 anni).

Tutti gli studi farmacocinetici con Esperoct sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati affetti da emofilia A severa (fattore VIII $\leq 1\%$). I pazienti hanno ricevuto una singola dose di 50 UI/kg, e sono stati raccolti campioni di sangue prima della somministrazione e in diversi momenti fino a 96 ore dopo la somministrazione.

L'emivita di Esperoct è stata 1,6 volte più lunga paragonata ai prodotti con fattore VIII non pegilati negli adulti.

Parametri farmacocinetici

Sono stati valutati un totale di 108 profili farmacocinetici a singola dose di 50 UI/kg di Esperoct in 69 pazienti. I parametri farmacocinetici di una dose singola sono paragonabili tra i bambini piccoli (di età compresa tra 0 a meno di 6 anni) e i bambini più grandi (di età compresa tra 6 e 12 anni), e tra adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) e adulti (di età pari o superiore ai 18 anni).

Come previsto, il recupero incrementale si è dimostrato essere più basso, mentre la clearance regolata del peso corporeo si è dimostrata essere più alta nei bambini a confronto con adolescenti e adulti. In generale, c'è stata una tendenza di recupero incrementale in aumento e una diminuzione di clearance (mL/a/kg) con l'età. Ciò corrisponde a un volume più alto di distribuzione per chilo di peso corporeo nei bambini a confronto con gli adulti (tabella 6).

I parametri farmacocinetici di una dose singola determinati dopo 28 settimane di trattamento in profilassi con Esperoct sono stati coerenti con i parametri farmacocinetici iniziali.

I parametri farmacocinetici di una dose singola di Esperoct sono elencati in tabella 6.

Tabella 6 Parametri farmacocinetici di una dose singola di Esperoct in PPT per età sulla base del test cromogenico (media geometrica [CV%])

Parametro farmacocinetico	Da 0 a meno di 6 anni (N=13)	Da 6 a meno di 12 (anni N=11)	Da 12 a meno di 18 anni (N=3)	Da 18 anni in poi (N=42)
Numero di profili	13	11	5	79
IR (UI/dL) per UI/kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Attività massima del fattore VIII (UI/dL) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (ore)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC _{inf} (UI*ora/dL)	2 147 (47)	2 503 (42)	3 100 (44)	3 686 (35)

Parametro farmacocinetico	Da 0 a meno di 6 anni (N=13)	Da 6 a meno di 12 (anni N=11)	Da 12 a meno di 18 anni (N=3)	Da 18 anni in poi (N=42)
CL (mL/ora/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
Vss (mL/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
MRT (ore)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Abbreviazioni: AUC = area soggetta al profilo di tempo dell'attività del fattore VIII; $t_{1/2}$ = emivita terminale; MRT = tempo medio di permanenza; CL = clearance; Vss = volume di distribuzione allo stato stazionario; IR = recupero incrementale.

^a Il recupero incrementale e il fattore VIII sono stati verificati 30 minuti post-somministrazione per i pazienti di 12 anni e oltre e 60 minuti post-somministrazione (primo campione) per i bambini al di sotto dei 12 anni.

^b Calcolo su 67 profili.

Nello studio pediatrico PUP, la RI è stata valutata in 46 pazienti di età inferiore a 6 anni dopo la prima somministrazione, con una media geometrica (CV%) di 1,76 (34) [UI/dL]/[UI/kg]. In 17 su 59 PUP senza inibitori, si sono verificate misurazioni consecutive (cioè 2 o più) di diminuzione temporanea dell'IR entro 5-10 ED (vedere paragrafo 4.4 per maggiori dettagli).

La tabella 7 riassume l'attività media del FVIII per le PTP e le PUP in base all'età.

Tabella 7 Stima dell'attività media del FVIII in PPT e PUP in base all'età

Attività minima del FVIII	PPT 60 UI/kg Esperoct profilassi due volte alla settimana		PPT 50 UI/kg Esperoct profilassi ogni 4 giorni		PUPs 60 UI/kg Esperoct profilassi due volte alla settimana
Gruppi di età al basale	0-5 anni	6-11 anni	12-17 anni	≥ 18 anni	0-5 anni
Numero di pazienti che hanno contribuito all'analisi	31	34	23	143	81
Numero di valori minimi inclusi nell'analisi	144	161	112	722	355
Numero di valori minimi al di sotto di LLOQ	62	43	16	107	128 ^a
Risultati a modello misto ^b :					
Media dell'attività minima di FVIII (UI/dL)	1,2	2,0	2,7	3,0	1,5
	0,8; 1,6	1,5; 2,7	1,8; 4,0	2,6; 3,5	1,1; 1,9
95% CI					

Abbreviazioni: LLOQ = limite inferiore di quantificazione

^a Le attività plasmatiche inferiori al limite inferiore di quantificazione (LLOQ) di 0,009 UI/mL sono state impostate a metà del LLOQ (0,0045 UI/mL).

^b Modello misto sulle attività plasmatiche di FVIII log-trasformate con il gruppo di età come effetto fisso e il paziente come effetto casuale. La modellazione è separata per ogni trattamento di profilassi (cioè per ogni frequenza di dosaggio). Il livello minimo è presentato retro-trasformato alla scala naturale.

Solo le misurazioni pre-dose raccolte allo stato stazionario per un determinato trattamento di profilassi sono incluse nelle analisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità a dosi ripetute, i dati non clinici non mostrano rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONE FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Cloruro di sodio
L-istidina
Saccarosio (E 473)
Polisorbato 80 (E 433)
L-metionina
Cloruro di calcio diidrato
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) (E 524)
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH) (E 507)

Solvente

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o ricostituiti con soluzioni iniettabili diverse dalla solvente di cloruro di sodio fornita.

Il prodotto ricostituito non deve essere somministrato nella stessa linea di infusione o contenitore con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto (prima della ricostituzione):

3 anni se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato:

- a temperatura ambiente ($\leq 30\text{ °C}$) per un singolo periodo non superiore a 1 anno
- oppure**
- al di sopra della temperatura ambiente ($> 30\text{ °C}$ fino a 40 °C) per un singolo periodo non superiore a 3 mesi

Una volta che il prodotto è stato conservato al di fuori del frigorifero, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero.

Registrare l'inizio del periodo di conservazione al di fuori del frigorifero e la temperatura di conservazione nello spazio fornito sulla confezione.

Dopo ricostituzione (500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI)

La stabilità fisica e chimica in uso del prodotto è stata dimostrata per:

- 24 ore se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) o
- 4 ore a $\leq 30\text{ °C}$ o
- 1 ora tra $> 30\text{ °C}$ e 40 °C , solo se il prodotto è stato conservato al di sopra della temperatura ambiente ($> 30\text{ °C}$ fino a 40 °C) prima della ricostituzione per non più di 3 mesi.

Dopo ricostruzione (4 000 UI, 5 000 UI)

La stabilità fisica e chimica in uso del prodotto è stata dimostrata per:

- 24 ore se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) o
- 4 ore a ≤ 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, il tempo di conservazione in uso del prodotto e le condizioni precedenti l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non possono essere superiori a quanto descritto sopra, a meno che la ricostituzione non sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Applicabile per 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI

Per la conservazione a temperatura ambiente (≤ 30 °C o fino a 40 °C) e le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

Applicabile per 4 000 UI, 5 000 UI

Per la conservazione a temperatura ambiente (≤ 30 °C) e le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione di Esperoct contiene:

- 1 flaconcino in vetro (tipo I) con polvere, chiuso con un tappo in plastica clorobutilica, una guarnizione in alluminio con un tappo di chiusura in plastica
- 1 adattatore sterile per flaconcino per la ricostituzione
- 1 siringa preriempita da 4 mL di solvente con una protezione (polipropilene), un pistone di gomma (bromobutile) e un cappuccio con tappo di gomma (bromobutile).
- 1 stantuffo (polipropilene).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esperoct deve essere somministrato per via endovenosa dopo la ricostituzione della polvere con il solvente contenuto nella siringa. Dopo la ricostituzione, la soluzione è un liquido limpido e incolore, privo di particelle visibili. Prima della somministrazione, si deve controllare che il medicinale ricostituito non presenti particelle e alterazioni del colore. La soluzione deve essere limpida e incolore. Non usare soluzioni che appaiono torbide o presentano depositi.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il foglio illustrativo.

La velocità di somministrazione deve essere determinata in base ai livelli di confort del paziente, per circa 2 minuti.

È necessario anche un set di infusione (ago a farfalla con tubicino), tamponi sterili imbevuti di alcool, garze e cerotti. Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di Esperoct.

Utilizzare sempre in condizioni asettiche.

Smaltimento

Dopo l'iniezione, smaltire in modo sicuro la siringa con il set di infusione e il flaconcino con l'adattatore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2019
Data dell'ultimo rinnovo: 09 Febbraio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Novo Nordisk US Bio Production Inc.
9 Technology Drive
West Lebanon
New Hampshire
03784
Stati Uniti

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RIGUARDO SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'UTILIZZAZIONE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzazione**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro i tempi stabiliti, le misure di seguito indicate:

Descrizione	Scadenza
Studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS): al fine di indagare sui potenziali effetti dell'accumulo di PEG nel plesso coroideo del cervello e di altri tessuti / organi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio di sicurezza successivo all'autorizzazione secondo un protocollo concordato	31/12/2027

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esperoct 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa pegilato
(fattore VIII della coagulazione umano pegilato (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere: 500 UI di turoctocog alfa pegilato (circa 125 UI/mL dopo la ricostituzione),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere:

Cloruro di sodio, L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, idrossido di sodio, acido cloridrico

Solvente: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione: 1 flaconcino con polvere, 4 mL di solvente in una siringa preriempita, 1 stantuffo e 1 adattatore per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso endovenoso, dopo ricostituzione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato

- a temperatura ambiente ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 1 anno
oppure
- al di sopra della temperatura ambiente ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi

Data di estrazione dal frigorifero: _____ Conservato a $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ o $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1374/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Esperoct 500

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Esperoct 500 UI, polvere per iniezione
turoctocog alfa pegilato
e.v.

2. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

500 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esperoct 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa pegilato
(fattore VIII della coagulazione umano pegilato (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere: 1 000 UI di turoctocog alfa pegilato (circa 250 UI/mL dopo la ricostituzione),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere:

Cloruro di sodio, L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, idrossido di sodio, acido cloridrico

Solvente: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione: 1 flaconcino con polvere, 4 mL di solvente in una siringa preriempita, 1 stantuffo e 1 adattatore per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso endovenoso, dopo ricostituzione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato

- a temperatura ambiente ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 1 anno
oppure
- al di sopra della temperatura ambiente ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi

Data di estrazione dal frigorifero: _____ Conservato a $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ o $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1374/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Esperoct 1000

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Esperoct 1 000 UI, polvere per iniezione
turoctocog alfa pegilato
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 000 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esperoct 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa pegilato
(fattore VIII della coagulazione umano pegilato (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere: 1 500 UI di turoctocog alfa pegilato (circa 375 UI/mL dopo la ricostituzione),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere:

Cloruro di sodio, L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, idrossido di sodio, acido cloridrico

Solvente: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione: 1 flaconcino con polvere, 4 mL di solvente in una siringa preriempita, 1 stantuffo e 1 adattatore per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso endovenoso, dopo ricostituzione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato

- a temperatura ambiente ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 1 anno
oppure
- al di sopra della temperatura ambiente ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi

Data di estrazione dal frigorifero: _____ Conservato a $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ o $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1374/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Esperoct 1500

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Esperoct 1 500 UI, polvere per iniezione
turoctocog alfa pegilato
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 500 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esperoct 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa pegilato
(fattore VIII della coagulazione umano pegilato (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere: 2 000 UI di turoctocog alfa pegilato (circa 500 UI/mL dopo la ricostituzione),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere:

Cloruro di sodio, L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, idrossido di sodio, acido cloridrico

Solvente: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione: 1 flaconcino con polvere, 4 mL di solvente in una siringa preriempita, 1 stantuffo e 1 adattatore per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso endovenoso, dopo ricostituzione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato

- a temperatura ambiente ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 1 anno
oppure
- al di sopra della temperatura ambiente ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi

Data di estrazione dal frigorifero: _____ Conservato a $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ o $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1374/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Esperoct 2000

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULLE CONFEZIONI PRIMARIE DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Esperoct 2 000 UI, polvere per iniezione
turoctocog alfa pegilato
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 000 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esperoct 3 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa pegilato
(fattore VIII della coagulazione umano pegilato (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere: 3000 UI di turoctocog alfa pegilato (circa 750 UI/mL dopo la ricostituzione),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere:

Cloruro di sodio, L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, idrossido di sodio, acido cloridrico

Solvente: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione: 1 flaconcino con polvere, 4 mL di solvente in una siringa preriempita, 1 stantuffo e 1 adattatore per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso endovenoso, dopo ricostituzione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZE PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato

- a temperatura ambiente ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 1 anno
oppure
- al di sopra della temperatura ambiente ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi

Data di estrazione dal frigorifero: _____ Conservato a $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ o $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1374/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Esperoct 3000

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esperoct 3 000 UI, polvere per iniezione
turoctocog alfa pegilato
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 000 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esperoct 4 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa pegilato
(fattore VIII della coagulazione umano pegilato (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere: 4 000 UI di turoctocog alfa pegilato (circa 1 000 UI/mL dopo la ricostituzione),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere:

Cloruro di sodio, L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, idrossido di sodio, acido cloridrico

Solvente: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione: 1 flaconcino con polvere, 4 mL di solvente in una siringa preriempita, 1 stantuffo e 1 adattatore per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso endovenoso, dopo ricostituzione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZE PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato

- a temperatura ambiente ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 1 anno
oppure
- al di sopra della temperatura ambiente ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi

Data di estrazione dal frigorifero: _____ Conservato a $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ o $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1374/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Esperoct 4000

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Esperoct 4 000 UI, polvere per iniezione
turoctocog alfa pegilato
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

4 000 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esperoct 5 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa pegilato
(fattore VIII della coagulazione umano pegilato (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere: 5 000 UI di turoctocog alfa pegilato (circa 1 250 UI/mL dopo la ricostituzione),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere:

Cloruro di sodio, L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, idrossido di sodio, acido cloridrico

Solvente: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione: 1 flaconcino con polvere, 4 mL di solvente in una siringa preriempita, 1 stantuffo e 1 adattatore per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso endovenoso, dopo ricostituzione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZE PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato

- a temperatura ambiente ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 1 anno
oppure
- al di sopra della temperatura ambiente ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi

Data di estrazione dal frigorifero: _____ Conservato a $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ o $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1374/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Esperoct 5000

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Esperoct 5 000 UI, polvere per iniezione
turoctocog alfa pegilato
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 000 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, VIA DI
SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Esperoct

Cloruro di sodio 9 mg/mL

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

4 mL

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Esperoct 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 3 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 4 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Esperoct 5 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa pegilato (fattore VIII della coagulazione umano pegilato (rDNA))

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. È possibile contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Leggere attentamente il presente foglio prima di iniziare a usare il medicinale perché contiene importanti informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico. Questo include qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Esperoct e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Esperoct
3. Come usare Esperoct
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Esperoct
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Esperoct e a cosa serve

Cos'è Esperoct

Esperoct contiene il principio attivo turoctocog alfa pegilato ed è un fattore VIII della coagulazione ricombinante ad azione prolungata. Il fattore VIII è una proteina presente nel sangue che aiuta a prevenire e fermare il sanguinamento.

Per cosa si usa Esperoct

Esperoct è utilizzato per il trattamento o la prevenzione di sanguinamenti in pazienti di tutte le fasce di età affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).

Nelle persone con emofilia A, il fattore VIII è mancante o non funziona correttamente. Esperoct sostituisce questo malfunzionamento o questa mancanza del fattore VIII e aiuta il sangue a coagularsi nel punto in cui si verifica il sanguinamento.

2. Cosa deve sapere prima di usare Esperoct

Non usi Esperoct

- se è allergico a turoctocog alfa pegilato o a uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6)
- se è allergico alle proteine di criceto.

Non usi Esperoct se si manifesta una delle condizioni sopra elencate. Se non è sicuro, contatti il medico prima di usare il medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Uso precedente di medicinali con fattore VIII

Informi il medico se ha già usato medicinali con fattore VIII, in particolar modo se ha sviluppato inibitori (anticorpi) contro il medicinale, poiché potrebbe esserci il rischio che succeda nuovamente.

Reazioni allergiche

Esiste il rischio di sviluppare una grave e improvvisa reazione allergica (per es. reazione anafilattica) a Esperoct.

Se avverte uno dei segni precoci di una reazione allergica, interrompa la somministrazione e contatti il medico o il pronto soccorso immediatamente. I primi segni di una reazione allergica possono includere eruzione cutanea, orticaria, ponfi, prurito su grandi aree della pelle, arrossamento e/o gonfiore delle labbra, della lingua, del viso o delle mani, difficoltà a deglutire o nella respirazione, respiro sibilante, costrizione toracica, pelle pallida e fredda, accelerazione del battito cardiaco o capogiri, mal di testa, nausea e vomito.

Sviluppo degli “inibitori del fattore VIII” (anticorpi)

Gli inibitori (anticorpi) possono svilupparsi durante il trattamento con medicinali con fattore VIII

- Questi inibitori, specialmente ad alti livelli, interrompono il corretto funzionamento del trattamento.
- Monitori attentamente lo sviluppo di questi inibitori.
- Se il sanguinamento non è stato controllato con Esperoct, informi il medico immediatamente.
- Non aumenti la dose totale di Esperoct per controllare il sanguinamento senza prima aver parlato con il medico.

Problemi correlati all'uso del catetere

Se usa un catetere dal quale è possibile iniettare i medicinali nel sangue (sistema di accesso venoso centrale), potrebbero svilupparsi infezioni o coaguli di sangue nel sito del catetere.

Malattie cardiovascolari

Informi il medico o il farmacista se ha malattie cardiovascolari o è a rischio di una malattia cardiovascolare.

Altri medicinali e Esperoct

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o deve assumere altri medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o sta allattando, se sospetta o sta programmando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Esperoct non altera la capacità di guidare o usare macchinari.

Diminuzione dell'attività del fattore VIII nei pazienti precedentemente non trattati

All'inizio del trattamento può verificarsi una diminuzione dell'attività del fattore VIII. Si rivolga immediatamente al medico se l'emorragia non viene controllata con Esperoct.

Diminuzione dell'attività del fattore VIII nei pazienti precedentemente trattati

All'inizio del trattamento può verificarsi una diminuzione dell'attività del fattore VIII. Si rivolga al medico se l'emorragia non viene controllata con la dose abituale di Esperoct.

Esperoct contiene sodio

Questo medicinale contiene 30,5 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino ricostituito. Questo equivale all'1,5% dell'assunzione di sodio rispetto al valore massimo giornaliero raccomandato per un adulto.

3. Come usare Esperoct

Il trattamento con Esperoct deve essere iniziato da un medico con esperienza nella cura di persone con emofilia A.

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi sull'uso di Esperoct, consulti il medico.

Come somministrare Esperoct

Esperoct si somministra con un'iniezione in una vena (endovenosa), vedere "Istruzioni su come usare Esperoct" per ulteriori informazioni.

Quanto medicinale usare

Il medico calcolerà la dose necessaria per lei. Questa dipenderà dal peso corporeo e dal fatto che venga utilizzato per prevenire o per trattare un sanguinamento.

Prevenzione del sanguinamento

Per i bambini (al di sotto dei 12 anni), la dose raccomandata è di 65 UI di Esperoct per kg di peso due volte alla settimana. Il medico può scegliere un'altra dose o la frequenza con cui le iniezioni devono essere somministrate in base alle proprie esigenze.

In adulti e adolescenti (da 12 anni in poi), la dose raccomandata è di 50 UI di Esperoct per kg di peso corporeo ogni 4 giorni. Il medico può scegliere un'altra dose o la frequenza con cui le iniezioni devono essere somministrate in base alle proprie esigenze.

Trattamento del sanguinamento

La dose di Esperoct è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede del sanguinamento. Si rivolga al medico se l'emorragia non viene controllata con la dose abituale di Esperoct.

Uso su bambini e adolescenti

Per i bambini (al di sotto dei 12 anni), la dose raccomandata è di 65 UI di Esperoct per kg di peso due volte alla settimana. Adolescenti (da 12 anni in poi) possono usare la stessa dose degli adulti.

Se usa più Esperoct di quanto deve

Se usa più Esperoct del dovuto, informi immediatamente il medico.

Usi sempre Esperoct esattamente come le ha detto il medico. Deve consultare il medico se non è sicuro. Per ulteriori informazioni, veda "Sviluppo degli 'inibitori del fattore VIII' (anticorpi)" nel paragrafo 2.

Se dimentica di usare Esperoct

Se dimentica una dose, inietti la dose saltata non appena nota questa mancanza. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Proceda con l'iniezione successiva come programmato e continui come consigliato dal medico. In caso di dubbi, consulti il medico.

Se interrompe il trattamento con Esperoct

Non interrompa l'uso di Esperoct senza aver prima consultato il medico.

Se interrompe il trattamento con Esperoct, è possibile che non sia più protetto dai sanguinamenti o i sanguinamenti in corso potrebbero non fermarsi. Per qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutti li manifestino.

Reazioni allergiche (ipersensibilità)

Interrompa immediatamente l'iniezione nel caso si sviluppino reazioni allergiche gravi e improvvise (reazioni anafilattiche). Contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso, se avverte uno dei segni di una reazione allergica come:

- difficoltà a deglutire o respirare
- respiro sibilante
- costrizione toracica
- arrossamento e/o gonfiore delle labbra, della lingua, del viso o delle mani
- eruzione cutanea, orticaria, pomfi o prurito
- pelle pallida e fredda, accelerazione del battito cardiaco, o capogiri (bassa pressione sanguigna)
- mal di testa, sensazione di malessere (nausea) o malessere (vomito).

Sviluppo degli 'inibitori del fattore VIII' (anticorpi)

Se in precedenza è stato per più di 150 giorni in trattamento con il fattore VIII, è possibile lo sviluppo di inibitori (anticorpi) (può interessare fino a 1 persona su 100). Se dovesse accadere, il medicinale può non agire correttamente ed è possibile avere un sanguinamento persistente. In presenza di questa situazione, contatti immediatamente il proprio medico. Veda "Sviluppo degli 'inibitori del fattore VIII' (anticorpi)" nel paragrafo 2.

Con Esperoct sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- inibitori del fattore VIII (anticorpi) in pazienti non trattati precedentemente con fattore VIII.

Effetti indesiderati comuni (che interessano fino a 1 persona su 10)

- reazioni cutanee nel sito di iniezione
- pizzicore (prurito)
- rossore della pelle (eritema)
- eruzione cutanea.

Effetti indesiderati non comuni (che interessano fino a 1 persona su 100)

- reazioni allergiche (ipersensibilità) Queste possono diventare gravi e possono rappresentare una minaccia per la vita, vedere "Reazioni allergiche (ipersensibilità)" qui sopra per ulteriori informazioni
- inibitori del fattore VIII (anticorpi) in pazienti precedentemente trattati con il fattore VIII.

Altri possibili effetti indesiderati (frequenza non nota)

Diminuzione dell'attività del fattore VIII in assenza degli inibitori del fattore VIII.

All'inizio del trattamento può verificarsi una risposta temporanea del sistema immunitario, che potrebbe rendere meno efficace il farmaco.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, rivolgersi al proprio medico, farmacista o infermiere. Questo include qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Inoltre, è possibile segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati, è possibile contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Esperoct

Tenga questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione, sul flaconcino e sull'etichetta della siringa preriempita dopo 'SCAD'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Prima della ricostituzione (prima che la polvere venga mescolata con il solvente):

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Esperoct può essere tenuto

- a temperatura ambiente (≤ 30 °C) per un singolo periodo di tempo fino a 1 anno, entro il periodo di validità del prodotto **oppure**
- al di sopra della temperatura ambiente (> 30 °C fino a 40 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi entro il periodo di validità del prodotto.

Quando si inizia a conservare Esperoct fuori dal frigorifero, registrare la data e la temperatura di conservazione nello spazio fornito sulla confezione.

Dopo aver messo il medicinale fuori dal frigorifero per la conservazione, non è necessario riporlo nuovamente in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione (dopo che la polvere è stata mescolata con il solvente – 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI):

Una volta ricostituito Esperoct, deve essere utilizzato immediatamente. Se non può usare immediatamente la soluzione ricostituita, questa deve essere usata entro

- 24 ore se conservato in frigorifero (2 °C - 8 °C) **oppure**
- 4 ore se conservata a ≤ 30 °C **oppure**
- 1 ora tra > 30 °C e 40 °C, solo se il prodotto è stato conservato al di sopra della temperatura ambiente (> 30 °C fino a 40 °C) prima della ricostituzione per non più di 3 mesi.

Dopo ricostruzione (dopo che la polvere è stata mescolata con il solvente – 4 000 UI, 5 000 UI)

La stabilità fisica e chimica in uso del prodotto è stata dimostrata per:

- 24 ore se conservato in frigorifero (2 °C - 8 °C) **oppure**
- 4 ore a ≤ 30 °C.

La polvere nel flaconcino appare da bianca a bianco sporco. Non usare la polvere se il colore ha subito cambiamenti.

La soluzione ricostituita deve essere limpida e incolore. Non usare la soluzione ricostituita se si notano particelle o alterazioni del colore.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Esperoct

- La sostanza attiva è turoctocog alfa pegilato (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) pegilato). Ogni flaconcino di Esperoct contiene nominalmente 500, 1 000, 1 500, 2 000, 3 000, 4 000 o 5 000 UI di turoctocog alfa pegilato.
- Gli altri eccipienti sono L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, cloruro di sodio, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, idrossido di sodio e acido cloridrico.
- Gli ingredienti nel solvente sono una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere paragrafo 2 “Esperoct contiene sodio”.

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito (soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL – 0,9%), la soluzione iniettabile preparata contiene rispettivamente 125, 250, 375, 500, 750, 1 000 o 1 250 UI di turoctocog alfa pegilato per mL (sulla base del dosaggio di turoctocog alfa pegilato, per es. 500, 1 000, 1 500, 2 000, 3 000, 4 000 o 5 000 UI).

Descrizione dell’aspetto di Esperoct e contenuto della confezione

Esperoct è disponibile in confezioni contenenti 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI, 4 000 UI o 5 000 UI. Ogni confezione di Esperoct contiene un flaconcino con polvere bianca o bianco sporco, una siringa preriempita da 4 mL di solvente limpido e incolore, uno stantuffo e un adattatore per flaconcino.

Titolare dell’Autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Ulteriori fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni su come usare Esperoct

Legga attentamente queste istruzioni prima di usare Esperoct.

Esperoct è fornito in polvere. Prima dell'iniezione, deve essere ricostituito con il solvente fornito nella siringa. Il solvente è una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) iniettabile. Il medicinale ricostituito deve essere iniettato in vena (iniezione endovenosa). Il materiale contenuto in questa confezione è stato progettato per ricostituire ed iniettare Esperoct.

Saranno necessari anche:

- un kit di infusione (ago a farfalla con tubicino)
- tamponi sterili imbevuti di alcool
- garza di cotone e cerotti.

Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di Esperoct.

Non usi quanto in dotazione senza una formazione adeguata da parte del medico o dell'infermiere.

Lavi sempre le mani e si assicuri che l'area attorno sia pulita.

Quando prepara e inietta un medicinale direttamente in vena, è importante **usare una tecnica asettica e in assenza di germi**. Una tecnica non corretta può introdurre germi che possono infettare il sangue.

Non apra il materiale fino a quando non è pronto a usarlo.

Non utilizzi il materiale se è caduto o se è danneggiato. Usi invece una nuova confezione.

Non utilizzi il materiale se è scaduto. Usi invece una nuova confezione. La data di scadenza è stampata sulla confezione esterna, sul flaconcino, sull'adattatore per flaconcino e sulla siringa preriempita.

Non usi il materiale se sospetta che sia stato contaminato. Usi invece una nuova confezione.

Non getti uno qualsiasi degli elementi fino a quando non è stata iniettata la soluzione ricostituita.

Il materiale è solo per singolo uso.

Contenuto

La confezione contiene:

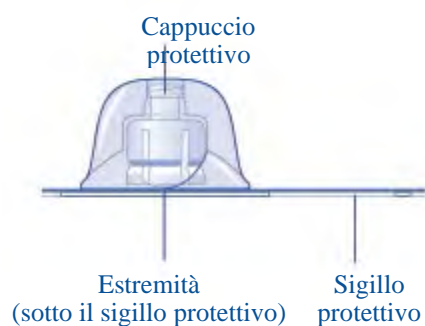
- 1 flaconcino con Esperoct in polvere
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa preriempita con solvente
- 1 stantuffo (posto sotto la siringa)

Panoramica

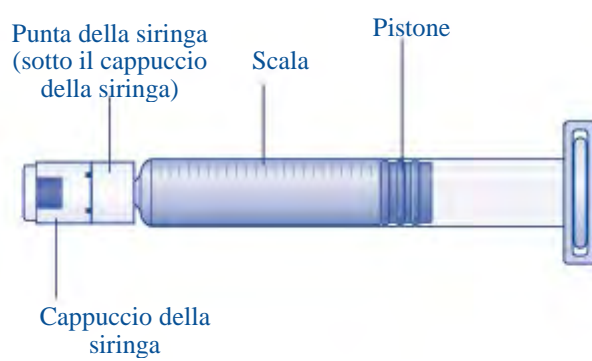
Flaconcino con la polvere di Esperoct



Adattatore del flaconcino







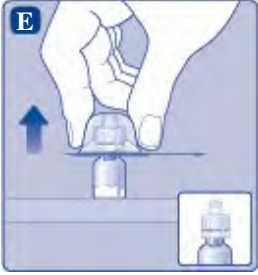
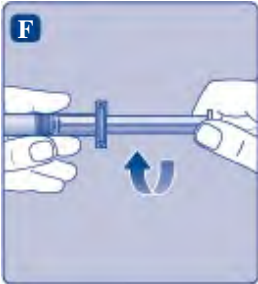


Siringa preriempita con il solvente



Stantuffo



<p>1. Preparare il flaconcino e la siringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estragga il numero di confezioni di Esperoct necessarie. • Controlli la data di scadenza. • Controlli il nome, il dosaggio e il colore della confezione per assicurarsi che contenga il prodotto giusto. • Lavi le mani e le asciughi adeguatamente con un asciugamano pulito o all'aria. • Estragga dalla confezione il flaconcino, l'adattatore per flaconcino e la siringa preriempita. Lasci lo stantuffo intatto all'interno della confezione. • Porti il flaconcino e la siringa preriempita a temperatura ambiente. È possibile farlo tenendoli tra le mani fino a quando si avverte che sono caldi come le mani, vedere la figura A. <p>Non usi altri modi di scaldare il flaconcino e la siringa preriempita.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Rimuova il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio di plastica è allentato o mancante, non usi il flaconcino. • Pulisca il tappo di gomma del flaconcino con un tampone sterile imbevuto di alcool e lo lasci asciugare all'aria per alcuni secondi prima dell'uso per assicurarsi che sia senza germi. <p>Non tocchi il tappo di gomma con le dita poiché potrebbe trasferire germi.</p>	
<p>2. Agganciare l'adattatore per flaconcino</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rimuova il sigillo protettivo dall'adattatore per il flaconcino. <p>Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non usi l'adattatore.</p> <p>Non estragga l'adattatore del flaconcino dal cappuccio protettivo con le dita. Se tocca la punta dell'adattatore del flaconcino, possono essere trasferiti germi presenti sulle dita.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Posizioni il flaconcino su una superficie piana e stabile. • Ruoti il cappuccio protettivo, e agganci l'adattatore sul flaconcino. <p>Una volta attaccato, non rimuova l'adattatore dal flaconcino.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Prema leggermente il cappuccio protettivo con il pollice e l'indice, come mostrato. • Rimuova il cappuccio protettivo dall'adattatore. <p>Non sollevi l'adattatore dal flaconcino quando si rimuove il cappuccio protettivo.</p>	
<p>3. Agganciare lo stantuffo e la siringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Affferri lo stantuffo dall'estremità e lo estraiga dalla confezione. Non tocchi le parti laterali o la filettatura dello stantuffo. Se si toccano le parti laterali o la filettatura, possono essere trasferiti germi presenti sulle dita. • Agganci immediatamente lo stantuffo alla siringa avvitandolo in senso orario al pistone all'interno della siringa preriempita, fino a quando non avverte una resistenza. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Rimuova il cappuccio della siringa preriempita piegando verso il basso fino alla rottura. <p>Non tocchi la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa. Se tocca la punta della siringa, possono essere trasferiti germi presenti sulle dita.</p> <p>Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usi la siringa preriempita.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Avviti con attenzione la siringa preriempita sull'adattatore fino a quando non avverte una resistenza. 	

4. Ricostituire la polvere con il solvente

- **Tenga la siringa preriempita leggermente inclinata** con il flaconcino rivolto verso il basso.
- **Prema lo stantuffo** per iniettare tutto il solvente nel flaconcino.



- **Tenga lo stantuffo premuto a fondo e ruoti delicatamente il flaconcino** fino a quando la polvere non si scioglie.
Non agiti il flaconcino, poiché può formarsi della schiuma.
- **Controlli la soluzione ricostituita.** Deve essere limpida e incolore e nessuna particella deve essere visibile. **Se nota particelle o alterazioni del colore, non la usi.** Usi invece una nuova confezione.



Si raccomanda di usare Esperoct immediatamente dopo la ricostituzione.

Se non può usare immediatamente la soluzione ricostituita di Esperoct, (si applica a 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI) questa deve essere usata:

- 24 ore se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) oppure
- 4 ore se conservata a ≤ 30 °C oppure
- 1 ora tra > 30 °C e 40 °C, solo se il prodotto è stato conservato al di sopra della temperatura ambiente (> 30 °C fino a 40 °C) prima della ricostituzione per non più di 3 mesi.

Se non può usare immediatamente la soluzione ricostituita di Esperoct, (si applica a 4 000 UI, 5 000 UI) questa deve essere usata entro:

- 24 ore se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) oppure
- 4 ore se conservata a ≤ 30 °C

Conservi il medicinale ricostituito nel flaconcino.

Non congeli la soluzione ricostituita né la conservi nella siringa.

Tenga la soluzione ricostituita al riparo dalla luce diretta.



Se la sua dose richiede più di un flaconcino, ripetere i punti da **A** a **J** con gli altri flaconcini, adattatori e siringhe preriempite, fino al raggiungimento della dose necessaria.

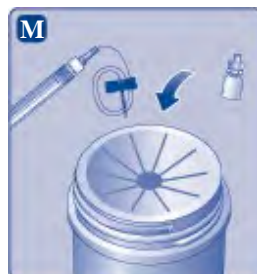
<ul style="list-style-type: none"> • Tenga lo stantuffo premuto a fondo. • Ruoti la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. • Smetta di premere lo stantuffo e lo lasci tornare indietro da solo mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa. • Tiri leggermente indietro lo stantuffo per aspirare la soluzione ricostituita nella siringa. • Se non è necessario utilizzare tutto il flaconcino di medicinale ricostituito, usi la scala sulla siringa per rilasciare la dose necessaria, come stabilito dal dottore o dall'infermiere. <p>Se, a questo punto, c'è aria nella siringa, inietti l'aria nel flaconcino.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenendo il flaconcino verso il basso, picchietti delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. • Spinga lentamente lo stantuffo fino a quando tutte le bolle d'aria sono scomparse. 	<div data-bbox="807 163 1067 613" data-label="Image"> </div>
<ul style="list-style-type: none"> • Sviti l'adattatore con il flaconcino. <p>Non tocchi la punta della siringa. Se tocca la punta della siringa, possono essere trasferiti germi presenti sulle dita.</p>	<div data-bbox="807 1205 1067 1451" data-label="Image"> </div>
<p>5. Iniettare la soluzione ricostituita</p> <p>Esperoct è ora pronto per essere iniettato in vena.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inietti la soluzione ricostituita secondo le istruzioni del medico o dell'infermiere. • Inietti lentamente in circa 2 minuti. <p>Non mescoli Esperoct con un'altra soluzione endovenosa o con altri medicinali.</p> <p>Inietti Esperoct attraverso connettori senza ago per cateteri venosi centrali</p> <p>Attenzione: La siringa preriempita è di vetro ed è progettata per essere compatibile con connettori standard luer-lock. Alcuni connettori senza ago con una estremità interna, non sono compatibili con le siringhe preriempite. Questa incompatibilità può impedire la somministrazione del medicinale e danneggiare il connettore senza ago.</p> <p>Inietti la soluzione attraverso un sistema di accesso venoso centrale come un catetere venoso centrale (<i>central venous access device, CVC</i>) o un port sottocutaneo:</p>	

- Usi una tecnica asettica e in assenza di germi. Segua le istruzioni sul corretto uso del connettore e del catetere venoso centrale (*central venous access device, CVC*) come suggerito dal medico o dall'infermiere.
- L'iniezione all'interno di un CVC può richiedere l'uso di una siringa di plastica sterile da 10 mL per il prelievo della soluzione ricostituita. Questo passaggio deve essere fatto dopo il punto **J**.
- Se il tubicino del CVC ha bisogno di essere lavato prima e dopo l'iniezione con Esperoct, usi una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Smaltimento

- **Dopo l'iniezione, getti tutta la soluzione** di Esperoct non usata, la siringa con il set di infusione, il flaconcino con l'adattatore e altri materiali di scarto come indicato dal farmacista.

Non getti con i rifiuti domestici.



Non smonti gli strumenti prima dello smaltimento.

Non riutilizzi il materiale.