

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Esperoct 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 4000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 5000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Esperoct 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno 500 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol*.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine približno 125 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol.

Esperoct 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno 1000 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol*.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine približno 250 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol.

Esperoct 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno 1500 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol*.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine približno 375 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol.

Esperoct 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno 2000 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol*.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine približno 500 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol.

Esperoct 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno 3000 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol*.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine približno 750 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol.

Esperoct 4000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno 4000 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol*.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine približno 1000 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol.

Esperoct 5000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno 5000 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol*.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine približno 1250 i.e. učinkovine turoktokog alfa pegol.

Jakost (i.e.) je določena z uporabo kromogenega testa po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost turoktokog alfa pegola je približno 9500 i.e./mg proteina.

Učinkovina turoktokog alfa pegol je kovalentni konjugat proteina turoktokog alfa* s 40 kDa polietilen glikolom (PEG).

*Humani faktor VIII, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) in pripravljen brez dodajanja snovi človeškega ali živalskega izvora v celično kulturo, v procesu prečiščevanja, konjugacije ali v končno pripravljeno zdravilo Esperoct.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena rekonstituirana viala vsebuje 30,5 mg natrija (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek je bele do skoraj bele barve.

Vehikel je bister in brezbarven.

pH: 6,9.

Osmolalnost: 590 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII).

Zdravilo Esperoct se lahko uporablja pri vseh starostnih skupinah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije.

Nadzorovanje zdravljenja

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje aktivnosti faktorja VIII, v skladu s katero se lahko po potrebi prilagodi odmerjanje zdravila Esperoct. Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor VIII, kar se kaže v različnih razpolovnih časih in različnih časih okrevanja. Pri odmerku, ki temelji na telesni masi, je lahko potrebna prilagoditev pri podhranjenih bolnikih ali pri bolnikih s prekomerno telesno maso. Pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z merjenjem aktivnosti faktorja VIII v plazmi.

Aktivnost faktorja VIII je mogoče za zdravilo Esperoct meriti z običajnimi testi za faktor VIII, s kromogenim testom ali z enostopenjskimi testi.

V primeru, da je za določanje aktivnosti faktorja VIII v vzorcih krvi bolnikov uporabljen enostopenjski test strjevanja na podlagi *in vitro* tromboplastinskega časa (aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas), lahko na rezultate aktivnosti faktorja VIII v plazmi bistveno vplivata tako vrsta reagenta za aPTČ kot tudi referenčni standard, uporabljen v testu. V primeru uporabe enostopenjskega testa strjevanja se je treba izogniti nekaterim reagentom na podlagi silicijevega dioksida, ker povzročijo lažno prenizke ocene. Obstajajo lahko tudi bistvena odstopanja med rezultati, pridobljenimi z enostopenjskim testom strjevanja na podlagi aPTČ, in rezultati, pridobljenimi s kromogenim testom po Ph. Eur. To je zlasti pomembno v primeru menjave laboratorija in/ali menjave reagentov, uporabljenih pri testu.

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila, interval odmerjanja in trajanje nadomestnega zdravljenja so odvisni od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve, ciljne ravni aktivnosti faktorja VIII ter od bolnikovega kliničnega stanja. Število apliciranih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), trenutnim standardom Svetovne zdravstvene organizacije (WHO – World Health Organization) za zdravila s faktorjem VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je lahko izražena v odstotkih (glede na

koncentracijo v normalni človeški plazmi) ali v mednarodnih enotah na deciliter (glede na trenutni mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi in zdravljenje krvavitev

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča aktivnost faktorja v plazmi za 2 i.e./dl.

Potrebni odmerek se izračuna po naslednji formuli:
$$\text{potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \text{ (i.e./dl)} \times 0,5 \text{ (i.e./kg na i.e./dl)}$$

Potrebno količino zdravila in pogostnost uporabe je treba vedno določiti glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku.

Smernice za odmerjanje zdravila Esperoct pri zdravljenju po potrebi in zdravljenju krvavitev se nahajajo v preglednici 1. Paziti je treba na ohranjanje stopnje aktivnosti faktorja VIII v plazmi pri opisanih koncentracijah v plazmi ali nad njimi (v i.e. na dl ali % normalnega stanja). Pri zdravljenju krvavitev je lahko največji enkratni odmerek zdravila Esperoct 75 i.e./kg, največji skupni odmerek pa 200 i.e./kg/24 ur.

Preglednica 1: Smernice za zdravljenje krvavitev z zdravilom Esperoct

Stopnja krvavitve	Potrebna koncentracija faktorja VIII (i.e./dl ali % normalnega stanja) ^a	Pogostnost odmerkov (ure)	Trajanje zdravljenja
blaga zgodnja hemartroza, blaga krvavitev v mišico ali ustno votlino	20-40	12-24	Dokler se krvavitev ne ustavi.
zmerna obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematom	30-60	12-24	Dokler se krvavitev ne ustavi.
hude ali življenje ogrožajoče krvavitve	60-100	8-24	Dokler ogroženost ne mine.

^aPotrebni odmerek se izračuna z uporabo naslednje formule:

Potrebno število enot (i.e.) = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja VIII (%) (i.e./dl) x 0,5 (i.e./kg na i.e./dl)

Perioperativna uporaba

Odmerjanje in intervali odmerjanja pri kirurških posegih so odvisni od samih posegov in lokalne prakse. Največji enkratni odmerek zdravila Esperoct, ki se lahko uporabi, je 75 i.e./kg, največji skupni odmerek pa 200 i.e./kg/24 ur.

Pogostnost odmerjanja in trajanje zdravljenja je treba vedno prilagoditi posamezniku glede na njegov klinični odziv.

V preglednici 2 so splošna priporočila za odmerjanje zdravila Esperoct pri perioperativni uporabi. Paziti je treba na ohranitev aktivnosti faktorja VIII pri ciljni vrednosti ali nad njo.

Preglednica 2: Smernice za odmerjanje zdravila Esperoct pri perioperativni uporabi

Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (%) (i.e./dl) ^a	Pogostnost odmerkov (ure)	Trajanje zdravljenja
manjši kirurški posegi , vključno z ekstrakcijo zoba	30-60	Znotraj ene ure pred posegom. Po potrebi ponovitev po 24 urah.	Enkratni odmerek ali ponavljajoča se injekcija na 24 ur, vsaj 1 dan, dokler ni doseženo celjenje.
večji kirurški posegi	80-100 (pred posegom in po njem)	Znotraj ene ure pred posegom za doseganje aktivnosti faktorja VIII v okviru ciljne vrednosti. Ponovitev na 8 do 24 ur za ohranjanje aktivnosti faktorja VIII v okviru ciljne vrednosti.	Ponovitev injekcije na 8 do 24 ur, dokler se rana ustrezno ne zaceli. Razmislek o nadaljevanju zdravljenja še nadaljnjih 7 dni za ohranjanje aktivnosti faktorja VIII od 30 % do 60 % (i.e./dl).

^aPotrebni odmerek se izračuna z uporabo naslednje formule:

Potrebno število enot (i.e.) = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja VIII (%) (i.e./dl) x 0,5 (i.e./kg na i.e./dl)

Profilaksa

Priporočen odmerek za odrasle je 50 i.e. zdravila Esperoct na kg telesne mase vsake 4 dni.

Odmerke in časovne intervale odmerjanja je mogoče prilagoditi na osnovi doseženih ravni faktorja VIII in nagnjenosti posameznega bolnika h krvavitvam.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerki pri mladostnikih (12 let in več) so enaki kot pri odraslih.

Priporočeni profilaktični odmerek za otroke, mlajše od 12 let, je 65 i.e. zdravila na kg telesne mase (50-75 i.e./kg) dvakrat na teden. Odmerke in časovne intervale odmerjanja je mogoče prilagoditi na osnovi doseženih ravni faktorja VIII in nagnjenosti posameznega bolnika h krvavitvam.

Za več informacij o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo Esperoct je namenjeno za intravensko uporabo.

Zdravilo Esperoct je treba injicirati intravensko (v približno 2 minutah) po rekonstituciji praška s 4 ml priloženega vehikla (9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injekcije).

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znana alergijska reakcija na beljakovine hrčkov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Pri uporabi zdravila Esperoct se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin hrčkov, ki lahko nekaterim bolnikom povzročijo alergijske reakcije. Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru pojava simptomov preobčutljivosti takoj prenehati uporabljati zdravilo in se posvetovati s svojim zdravnikom. Bolnike je treba seznaniti z zgodnjimi znaki preobčutljivosti, vključno s koprivnico, generalizirano urtikarijo, tiščanjem v prsih, piskajočim dihanjem, hipotenzijo in anafilaksijo.

V primeru šoka je treba izvesti standardne postopke za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Pojav nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev) faktorja VIII je znan zaplet zdravljenja bolnikov s hemofilijo A. Zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII. Določa se jih z uporabo prilagojenega testa, izraža pa v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII, pri čemer je tveganje največje v prvih 50 dneh izpostavljenosti, občasno tveganje pa obstaja vse življenje.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

Na splošno je treba vse bolnike, zdravljene z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede pojava zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in laboratorijskimi preiskavami. Če pričakovana stopnja aktivnosti faktorja VIII v plazmi ni dosežena ali če se z ustreznim odmerkom ne obvlada krvavitve, je treba opraviti preiskave glede prisotnosti zaviralcev faktorja VIII. Pri bolnikih z visokimi titri zaviralcev zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo uspešno in v poštev pridejo druge možnosti zdravljenja. Zdravljenje takšnih bolnikov morajo voditi zdravniki z izkušnjami zdravljenja hemofilije in z zaviralci faktorja VIII.

Manjša aktivnost faktorja VIII pri predhodno zdravljenih bolnikih

V poročilih po prihodu zdravila na trg so pri predhodno zdravljenih bolnikih (PZB) poročali o zmanjšanju aktivnosti faktorja VIII v odsotnosti zaznavnih zaviralcev faktorja VIII. Zmanjšano aktivnost faktorja VIII so opazili ob času prehoda na zdravilo Esperoct in je bila v nekaterih primerih morda povezana s protitelesi proti PEG. Po prehodu je treba razmisliti o ustreznem določanju aktivnosti faktorja VIII.

Za dodatne informacije glejte poglavje 4.8.

Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestno zdravljenje s faktorjem VIII poveča tveganje za srčno-žilne dogodke.

S katetrom povezani zapleti

Če je potreben pripomoček za centralni venski dostop (CVAD – central venous access device), je treba upoštevati tveganja za zaplete, povezane s tem pripomočkom, kot npr. lokalne okužbe, bakteriemija in tromboza na mestu katetra.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tako za odrasle kot za otroke.

Zmanjšano inkrementalno izboljšanje prisotnosti faktorja VIII pri predhodno nezdravljenih bolnikih

V kliničnih preskušanjih so pri 31 od 59 predhodno nezdravljenih bolnikov (PNB) opazili zmanjšano inkrementalno izboljšanje (incremental recovery – IR) pristnosti faktorja VIII, ne da bi pri tem zaznali zaviralce faktorja VIII. Od teh bolnikov jih je 14 imelo le enkratno izmerjen zmanjšan IR, medtem ko je 17 bolnikov imelo 2 ali več zaporedoma izmerjenih nizkih IR, ki so se pojavili v 5 do 10 dneh izpostavljenosti. Zmanjšanje vrednosti IR je bilo začasno in se je vrnilo na $> 0,6$ (i.e./dl)/(i.e./kg) med 15. in 70. dnevom izpostavljenosti. Zmanjšanje IR so opazili pri naraščajočih titrih anti-PEG IgG protiteles pri PNB brez zaviralcev faktorja VIII. Zaporedne nizke vrednosti IR bi bile lahko povezane z zmanjšano učinkovitostjo v tem časovnem obdobju. Priporoča se spremljanje pediatričnih bolnikov,

vključno s spremljanjem aktivnosti faktorja VIII po odmerku zdravila. Če krvavitev ni nadzorovana s priporočenim odmerkom zdravila Esperoct in/ali pričakovane ravni aktivnosti faktorja VIII niso dosežene v odsotnosti zaviralcev FVIII, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka, pogostnosti odmerjanja ali prekinitvi uporabe zdravila.

Opomba o pomožnih snoveh

Zdravilo po rekonstituciji vsebuje 30,5 mg natrija na vialo, kar ustreza 1,5 % priporočenega dnevnega vnosa po smernicah WHO, ki za odraslo osebo znaša 2 g natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravil s humanim koagulacijskim faktorjem VIII (rDNA) z drugimi zdravili niso poročali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij o vplivu faktorja VIII na razmnoževanje pri živalih niso izvedli. Ker je hemofilija A pri ženskah redka, izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem ni na voljo. Faktor VIII se sme med nosečnostjo in v obdobju dojenja uporabljati le, če je to jasno indicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Esperoct nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V redkih primerih so opazili preobčutljivostne ali alergijske reakcije (med njimi so lahko angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu injiciranja, mrzlica, zardevanje, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, mravljinčenje, bruhanje, piskajoče dihanje), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo v hudo anafilaksijo (vključno z anafilaktičnim šokom).

Zelo redko so opazili pojav protiteles proti beljakovinom hrčkov in s tem povezane preobčutljivostne reakcije.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom Esperoct, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Če se pojavijo takšni zaviralci, se to lahko kaže kot nezadosten klinični odziv. V takšnih primerih je priporočljivo, da se bolnik obrne na specializiran center za hemofilijo.

Preglednica neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov, opaženih v šestih kliničnih študijah pri skupno 270 PZB in 81 PNB s hudo hemofilijo A (manj kot 1 % aktivnosti endogenega faktorja VIII) in brez anamneze zaviralcev, je navedena v preglednici 3. Kategorije neželenih učinkov, ki so predstavljene v preglednici 3, so podane v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov po MedDRA (organski sistem in prednostni izraz).

Pogostnosti so ocenjene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah

Organski sistemi	Prednostni izraz	Pogostnost (PZB)	Pogostnost (PNB)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII*	občasni	zelo pogosti**
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti	-
	eritem	pogosti	pogosti

Organski sistemi	Prednostni izraz	Pogostnost (PZB)	Pogostnost (PNB)
	izpuščaj	pogosti	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja***	pogosti	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost na učinkovino	-	pogosti
	preobčutljivost	občasni	-
Preiskave	znižana raven koagulacijskega faktorja VIII	neznana pogostnost****	-

* Bolnika s potrjenim zaviralcem faktorja VIII so identificirali na podlagi začetnega testa zaviralcev z rezultatom $\geq 0,6$ enot Bethesda (Bethesda units - BU); rezultat je bil potrjen v drugem vzorcu, odvzetem največ 2 tedna kasneje.

** Zajema bolnike s potrjenim zaviralcem faktorja VIII med bolniki s tveganjem (z najmanj 10 dnevi izpostavljenosti).

*** Prednostni izrazi pri reakcijah na mestu injiciranja: reakcija na mestu injiciranja, hematoma na mestu preboda žile, reakcija na mestu infundiranja, eritem na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, bolečina na mestu preboda žile in otekanje na mestu injiciranja.

**** Na podlagi poročil po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaviralci faktorja VIII

En potrjen primer zaviralca faktorja VIII se je pojavil pri 18-letnem, predhodno zdravljenem bolniku, ki je prejemal profilaktično zdravljenje z zdravilom Esperoct. Bolnik je imel inverzijo introna 22 gena za faktor VIII in je imel veliko tveganje za pojav zaviralcev faktorja VIII.

Ni znakov, da bi bilo tveganje za pojav zaviralcev faktorja VIII med zdravljenjem z zdravilom Esperoct večje kot med zdravljenjem z drugimi zdravili s faktorjem VIII.

Protitelesa proti zdravilu

Opisan je bil en primer trajnih protiteles proti zdravilu, sočasno s potrjenim primerom zaviralcev faktorja VIII (glejte *Zaviralci faktorja VIII* zgoraj). Trije bolniki so imeli po uporabi zdravila Esperoct prehodno pozitivne rezultate testa za protitelesa proti zdravilu, a povezanosti z neželenimi učinki niso ugotovili.

Protitelesa proti PEG

Med programom kliničnega preskušanja, je imelo sedemintrideset bolnikov protitelesa proti PEG že pred uporabo zdravila Esperoct. Dvajset od teh 37 bolnikov je bilo po uporabi zdravila Esperoct negativnih za protitelesa proti PEG. Pri sedemnajstih bolnikih so se prehodno pojavili nizki titri protiteles proti PEG. Povezanosti z neželenimi učinki niso ugotovili.

V poročilih po prihodu zdravila na trg je bil opisan tudi pojav protiteles proti PEG ob času prehoda na zdravilo Esperoct. Pri nekaterih bolnikih so bila lahko protitelesa proti PEG povezana z manjšo aktivnostjo FVIII od pričakovane.

Pediatrična populacija

Pri varnostnem profilu zdravila med otroki in odraslimi bolniki niso opazili razlik.

Pri nekaterih PNB je bilo začasno zmanjšanje vrednosti IR za faktor VIII opaženo v odsotnosti zaznavnih ravni zaviralcev faktorja VIII (za več informacij glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII niso poročali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02.

Mehanizem delovanja

Turoktokog alfa pegol je prečiščen rekombinantni humani faktor VIII (rFVIII) s 40 kDa polietilen glikola (PEG), konjugiranega na beljakovino. PEG je pritrjen na O-vezan glikan v ciljno skrajšani domeni B rFVIII (turoktokog alfa). Mehanizem delovanja turoktokog alfa pegola temelji na zamenjavi pomanjkljivega ali manjkajočega faktorja VIII pri bolnikih s hemofilijo A. Ko trombin na mestu poškodbe aktivira turoktokog alfa pegol, se domena B, ki vsebuje PEG, in del a3 odcepita, pri čemer nastane aktivirani rekombinantni faktor VIII (rFVIIIa), ki je po strukturi podoben nativnemu faktorju VIIIa.

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se faktor VIII veže na von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku.

Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvarja protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako lahko nastane krvni strdek. Hemofilija A je na kromosom X vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII:C. Povzroči obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe. Krvavitve so lahko spontane ali posledica poškodbe oziroma kirurškega posega. Z nadomestnim zdravljenjem se poveča aktivnost faktorja VIII v plazmi. Tako se začasno nadomesti pomanjkanje faktorja VIII in zmanjša nagnjenost h krvavitvam.

Klinična učinkovitost med profilakso in zdravljenjem krvavitev

Klinično učinkovitost zdravila Esperoct za profilakso in zdravljenje krvavitev so raziskali v sedmih prospektivnih, multicentričnih kliničnih študijah. Vsi bolniki so imeli hudo hemofilijo A.

Opozoriti moramo, da letni delež krvavitev (ABR) med različnimi koncentraciji faktorjev in med različnimi kliničnimi študijami ni primerljiv.

Profilaksa pri odraslih/mladostnikih

Učinkovitost zdravila Esperoct za profilakso in zdravljenje krvavitev je bila ocenjena z odprtim, nekontroliranim preskušanjem pri mladostnikih, starih 12 let ali več, in odraslih bolnikih s hudo hemofilijo A. Profilaktični učinek zdravila Esperoct je bil dokazan med uporabo v odmerku 50 i.e. na kilogram telesne mase na 4 dni ali na 3 do 4 dni (dvakrat na teden) pri 175 bolnikih. Mediani letni delež krvavitev (ABR – annualized bleeding rate) pri odraslih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Esperoct, je bil 1,18 (kvartilni razmik [KvR]: 0,00, 4,25); ABR spontanah krvavitev je bil 0,00 (KvR: 0,00, 1,82), ABR travmatskih krvavitev 0,00 (KvR: 0,00, 1,74) in ABR krvavitev v sklepe 0,85 (KvR: 0,00, 2,84). Če je bilo uporabljeno imputiranje (vstavitev nadomestnih vrednosti namesto manjkajočih podatkov za bolnike, ki so odstopili iz preskušanja), je bil ocenjeni povprečni ABR za vse krvavitve 3,70 (95 % IZ: 2,94, 4,66). Med 175 odraslimi/mladostniki na profilaksi jih 70 (40 %) ni imelo nobenih krvavitev. Povprečna letna poraba za profilakso je bila 4641 i.e./kg.

Odrasli/mladostniki, ki so imeli nizko stopnjo krvavitev (med 0 in 2 krvavitvama) v zadnjih 6 mesecih in so prejeli vsaj 50 odmerkov zdravila Esperoct, so imeli možnost randomiziranja v profilaktično zdravljenje na 7 dni (75 i.e./kg na 7 dni) ali na 4 dni (50 i.e./kg na 4 dni). Skupno 55 od 120 primernih bolnikov se je odločilo za randomizacijo (17 jih je izbralo odmerjanje na 4 dni, 38 pa odmerek 75 i.e. na 7 dni). ABR za randomizirane bolnike je bil 1,77 (0,59, 5,32) za zdravljenje na 4 dni in 3,57 (2,13, 6,00) za profilakso enkrat na teden. Devet od teh bolnikov je med randomizirano fazo študije prešlo nazaj na profilakso na 4 dni. Skupno (in vključujoč vsa podaljšanja) je 31 od 61 bolnikov s profilakse na 7 dni prešlo nazaj na zdravljenje na 4 dni.

Profilaksa pri predhodno zdravljenih bolnikih (PZB) (mlajših od 12 let)

Učinkovitost in varnost zdravila Esperoct za profilaktično zdravljenje in zdravljenje epizod krvavitev po potrebi so ocenili v odprtem, nekontroliranem preskušanju z eno samo skupino pri 68 otrocih, mlajših od 12 let, ki so imeli hudo hemofilijo A. Profilaktični učinek zdravila Esperoct je bil dokazan s povprečnim profilaktičnim odmerkom 64,7 i.e. na kg telesne mase dvakrat na teden. Mediani in ocenjeni povprečni letni delež krvavitev (ABR) pri otrocih, mlajših od 12 let, ki so prejeli zdravilo Esperoct dvakrat na teden, je bil 1,95 oz. 2,13 (95 % IZ: 1,48; 3,06), pri čemer je bil spontan ABR 0,00 oz. 0,58 (95 % IZ: 0,24; 1,40), travmatski ABR 0,00 oz. 1,52 (95 % IZ: 1,07; 2,17) in ABR krvavitev v sklepe 0,00 oz. 1,03 (95 % IZ: 0,59; 1,81). Med 68 otroki, mlajšimi od 12 let, na profilaksi jih 29 (42,6 %) ni imelo nobenih krvavitev.

Povprečna letna poraba za profilakso je bila 6475 i.e./kg.

Zaradi dolgega trajanja preskušanja je nekaj bolnikov preseglo mejo starostne skupine, v katero so bili prvotno vključeni: nekaj bolnikov, ki so bili prvotno vključeni kot stari < 6 let, je prav tako prispevalo k starostni skupini 6-11 let, in nekaj bolnikov, ki so bili prvotno vključeni kot stari 6-11 let, je napredovalo v starostno skupino mladostnikov. Glavni rezultati učinkovitosti pri bolnikih, starih < 12 let, ločeni med glavno in podaljšano fazo, so zbrani v preglednici 4.

Preglednica 4: Letni delež krvavitev (ABR) v pediatričnem preskušanju pri PZB po dejanskih starostnih skupinah (glavna in podaljšana faza) – celotni nabor za analizo

	Glavna faza		Podaljšana faza	
Starost bolnika*	0-5 let (N = 34)	6-11 let (N = 34)	0-5 let (N = 27)	6-11 let (N = 53)
Število krvavitev	30	32	41	134
Povprečno obdobje zdravljenja (leta)	0,46	0,51	4,79	4,86
Celokupni ABR				
Poissonova ocena srednje vrednosti (95 % IZ)	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)

*nekateri bolniki so prispevali k obema starostnima skupinama

Profilaksa pri predhodno nezdravljenih bolnikih (PNB) (mlajših od 6 let)

Učinkovitost in varnost zdravila Esperoct so ocenili v mednarodnem, nerandomiziranem, odprtem preskušanju 3. faze. Pred-profilaktično zdravljenje (izbirno zdravljenje krvavitev po potrebi in/ali odmerjanje 60 i.e./kg v presledkih, daljših od enega tedna, dokler preiskovanci niso dosegli 20 dni izpostavljenosti ali starosti 24 mesecev) in profilaktično zdravljenje krvavitev so ocenjevali pri 81 PNB, mlajših od 6 let in s hudo hemofilijo A. Od skupno 81 bolnikov jih je 55 v začetku prejelo pred-profilaktično zdravljenje. Od teh jih je 42 kasneje nadaljevalo profilaktično zdravljenje. Skupno je 69 bolnikov prejelo profilakso s povprečnim profilaktičnim odmerkom 68,9 i.e. na kg telesne mase dvakrat na teden.

Profilaktični učinek zdravila Esperoct pri PNB, mlajših od 6 let in s hudo hemofilijo A, je bil dokazan z medianim in ocenjenim povprečnim letnim deležem krvavitev (ABR), ki sta znašala 1,35 in 1,76 (95 % IZ: 1,26; 2,46).

Povprečna letna poraba pri 69 PNB, ki so prejeli profilakso, je bila 5395 i.e./kg.

Glavni rezultati učinkovitosti pri PNB na profilaksi, ločeni med glavno in podaljšano fazo, so zbrani v preglednici 5.

Preglednica 5: Letni delež krvavitev (ABR) v pediatričnem preskušanju pri PNB (glavna in podaljšana faza) – celotni nabor za analizo

	Glavna faza (N = 69)	Podaljšana faza (N = 55)
Število krvavitev	124	223

	Glavna faza (N = 69)	Podaljšana faza (N = 55)
Povprečno obdobje zdravljenja (leta)	0,60	2,83
Celokupni ABR		
Poissonova ocena srednje vrednosti (95 % IZ)	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)

V preskušanju so po izpostavljenosti zdravilu Esperoct poročali o 56 neželenih učinkih pri 43 od 81 bolnikov ter o 80 resnih neželenih učinkih pri 48 bolnikih.

Pri 31 izmed 59 PNB brez zaviralcev so opazili začasen upad IR prisotnosti faktorja VIII po izpostavitvi zdravilu Esperoct. 17 PNB je imelo ponavljajoče se meritve upada IR, pri čemer so imeli vsi ti bolniki prisotna anti-PEG IgG protitelesa. Povezave med prisotnostjo anti-PEG IgG protiteles in upadlim IR ni mogoče izključiti.

Klinična učinkovitost zdravila Esperoct pri zdravljenju krvavitev in zdravljenju po potrebi

Učinkovitost zdravila Esperoct pri zdravljenju krvavitev je bila dokazana za vse starostne skupine PZB. Večinoma so bile krvavitve, zdravljene z zdravilom Esperoct, blage ali zmerne.

Splošna hemostatska uspešnost zdravljenja krvavitev pri PZB je bila 84,4 %.

Deleži hemostatske uspešnosti zdravljenja po starostnih skupinah pri PZB so bili 89,4 % (0–5 let), 82,6 % (6–11 let), 78,9 % (12–17 let) in 84,9 % (≥ 18 let). 94,2 % vseh krvavitev je bilo ozdravljenih z 1 do 2 injekcijama.

Učinkovitost zdravila Esperoct pri zdravljenju epizod krvavitev je bila dokazana pri PNB, mlajših od 6 let. Splošna hemostatska uspešnost zdravljenja epizod krvavitev je bila 91,9 %. 93,3 % vseh krvavitev je bilo ozdravljenih z 1 do 2 injekcijama.

V ključni študiji se je 12 bolnikov, starejših od 18 let, odločilo ostati na zdravljenju po potrebi. Pri teh bolnikih je bilo 1270 krvavitev zdravljenih s povprečnim terapevtskim odmerkom 37,5 i.e./kg (20–75 i.e./kg). 97 % vseh krvavitev je bilo učinkovito zdravljenih z 1 do 2 injekcijama zdravila Esperoct.

Klinična učinkovitost zdravila Esperoct med kirurškimi posegi

Hemostatski učinek zdravila Esperoct pri kirurških posegih je bil ocenjen v štirih študijah, od katerih je bila ena namenska kirurška študija.

V namenski kirurški študiji je bilo opravljenih 49 večjih kirurških posegov pri 35 predhodno zdravljenih mladostnikih in odraslih bolnikih. Na dan posega so bolniki prejeli predoperativni povprečni odmerek 55,7 i.e./kg (razpon: 27,2–86,2 i.e./kg), povprečni odmerek po posegu pa je bil 30,7 i.e./kg (razpon: 10,1–58,8 i.e./kg). Delež splošne hemostatske uspešnosti zdravljenja z zdravilom Esperoct med večjimi kirurškimi posegi je bila 95,9 %, pri čemer je bila hemostatska učinkovitost ocenjena kot izvrstna ali dobra pri 47 od 49 opravljenih večjih posegov.

V dveh študijah s predhodno zdravljenimi otroki (mlajšimi od 12 let) je 24 bolnikov prestalo 46 kirurških posegov (od teh je bil le 1 poseg kategoriziran kot večji) z uspešnim hemostatskim odzivom. Manjši kirurški posegi pri teh bolnikih niso bili povezani z nobenimi zapleti, vendar pa hemostatska učinkovitost in ravni faktorja VIII med temi posegi niso bili spremljani. Pri 26 predhodno nezdravljenih otrocih (mlajših od 6 let) v študiji pri PNB je bil uspešen hemostatski učinek poročan pri vseh 4 večjih kirurških posegih in pri 25 od 30 manjših kirurških posegov. Zdravilo Esperoct je bilo uporabljeno po presoji raziskovalcev v skladu s priporočili za odmerjanje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Skupno je bilo ocenjenih 129 farmakokinetičnih (FK) profilov po enkratnem odmerku zdravila Esperoct pri 86 bolnikih (vključno s 24 pediatričnimi bolniki, starimi od 0 do 12 let).

Vse farmakokinetične študije z zdravilom Esperoct so izvedli pri predhodno zdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A (faktor VIII < 1 %). Bolniki so prejeli enkratni odmerek 50 i.e./kg, vzorci krvi pa so bili odvzeti pred odmerjanjem in ob različnih trenutkih v časovnem okviru do 96 ur po odmerjanju.

Razpolovni čas zdravila Esperoct je bil 1,6-krat daljši kot pri zdravih z ne-pegiliranim faktorjem VIII pri odraslih.

Farmakokinetični parametri

Pri 69 bolnikih je bilo ocenjenih skupno 108 farmakokinetičnih profilov po enkratnem odmerku 50 i.e./kg zdravila Esperoct. Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku so primerljivi med majhnimi otroki (od 0 do 6 let) in starejšimi otroki (od 6 do 12 let) ter med mladostniki (od 12 do 17 let) in odraslimi (18 let in več).

Po pričakovanjih je bilo postopno izboljšanje nižje, očistek glede na telesno maso pa višji pri otrocih kot pri odraslih in mladostnikih. Na splošno se je s starostjo pokazal trend dviganja postopnega izboljšanja in nižanja očistka (ml/h/kg). To je skladno z večjim volumnom porazdelitve na kilogram telesne mase pri otrocih glede na odrasle (preglednica 4).

Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku, ugotovljeni po 28 tednih profilaktičnega zdravljenja z zdravilom Esperoct, so bili skladni z začetnimi farmakokinetičnimi parametri.

Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku zdravila Esperoct so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6: Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku 50 i.e./kg zdravila Esperoct pri PZB glede na starost, ugotovljeni z uporabo kromogenega testa (geometrijska sredina [KV %])

Farmakokinetični parameter	od 0 do 6 let (N = 13)	od 6 do 12 let (N = 11)	od 12 do 18 let (N = 3)	18 let in več (N = 42)
Število profilov	13	11	5	79
IR (i.e./dl) na i.e./kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Največja aktivnost faktorja VIII (i.e./dl) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (ure)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC _{inf} (i.e.*ura/dl)	2147 (47)	2503 (42)	3100 (44)	3686 (35)
CL (ml/ura/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
V _{ss} (ml/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
MRT (ure)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Okrajšave: KV = koeficient variacije; AUC = območje pod krivuljo časovnega profila aktivnosti faktorja VIII (area under the factor VIII activity time profile); t_{1/2} = končni razpolovni čas (terminal half-life); MRT = srednji čas zadrževanja (mean residence time); CL = očistek (clearance); V_{ss} = volumen porazdelitve (volume of distribution) v stanju dinamičnega ravnovesja; IR = inkrementalno izboljšanje (incremental recovery).

^a Inkrementalno izboljšanje in faktor VIII sta bila ocenjena 30 minut po odmerjanju pri bolnikih, starih 12 let ali več, in 60 minut po odmerjanju (prvi vzorec) pri otrocih, mlajših od 12 let.

^b Osnova izračuna je 67 profilov.

V pediatrični študiji pri PNB je bila vrednost IR ocenjena pri 46 bolnikih, mlajših od 6 let, po prvi uporabi, in sicer z geometrično sredino (CV %), ki je znašala 1,76 (34) [i.e./dl]/[i.e./kg]. Pri 17 od 59

PNB brez zaviralcev je prišlo do zaporednih meritev (tj. 2 ali več) začasnega zmanjšanja IR v 5 do 10 dneh izpostavljenosti (za več informacij glejte poglavje 4.4).

Povprečna najnižja raven aktivnosti faktorja VIII za PZB in PNB glede na starost je povzeta v preglednici 7.

Preglednica 7: Ocenjene povprečne najnižje ravni faktorja VIII glede na starost pri PZB in PNB

Povprečna najnižja raven aktivnosti faktorja VIII	PZB profilaktično zdravljenje z zdravilom Esperoct v odmerku 60 i.e./kg dvakrat na teden		PZB profilaktično zdravljenje z zdravilom Esperoct v odmerku 50 i.e./kg vsak 4. dan		PNB profilaktično zdravljenje z zdravilom Esperoct v odmerku 60 i.e./kg dvakrat na teden
Starostne skupine ob izhodišču	0-5 let	6-11 let	12-17 let	≥ 18 let	0-5 let
Število bolnikov, ki so prispevali k analizi	31	34	23	143	81
Število povprečnih najnižjih ravni, vključenih v analizo	144	161	112	722	355
Število povprečnih najnižjih ravni, nižjih od LLOQ	62	43	16	107	128 ^a
Rezultati mešanega modela^b:					
	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
Povprečna najnižja raven aktivnosti faktorja VIII (i.e./dl)					
95 % IZ					

Okrajšave: LLOQ = spodnja meja kvantifikacije

^a Ravni plazemske aktivnosti pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ), ki znaša 0,009 i.e./ml, so nastavljene na polovično vrednost LLOQ (0,0045 i.e./ml).

^b Mešani model logaritemsko preoblikovanih ravni plazemskih aktivnosti faktorja VIII s starostno skupino kot fiksiranim učinkom in bolnikom kot naključnim učinkom. Za vsako profilaktično zdravljenje (npr. za vsako pogostnost odmerjanja) je opravljeno ločeno modeliranje. Povprečna najnižja raven je prikazana pretvorjena nazaj v naravno lestvico.

V analizo so vključene samo meritve pred odmerkom, zbrane v stanju dinamičnega ravnovesja za določeno profilaktično zdravljenje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

natrijev klorid

L-histidin

Saharoza (E473)

polisorbat 80 (E433)

L-metionin

kalcijev klorid dihidrat

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524)

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507)

Vehikel

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili ali rekonstituirati z drugimi raztopinami za injiciranje, razen s priloženim vehiklom z natrijevim kloridom.

Rekonstituirano zdravilo se ne sme aplicirati v isti cevki ali v istem vsebniku z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala (pred rekonstitucijo)

3 leta, pri shranjevanju v hladilniku (2 °C - 8 °C).

V času do izteka roka uporabnosti se zdravilo lahko shranjuje pri:

- sobni temperaturi ($\leq 30\text{ °C}$) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 1 leta,

ali

- temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ °C} - 40\text{ °C}$), za enkratno obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Ko se zdravilo začne shranjevati izven hladilnika, se ga ne sme več vrniti vanj.

Na škatlo zdravila zapišite datum začetka shranjevanja izven hladilnika in temperaturo zraka v prostoru shranjevanja.

Po rekonstituciji (500 i.e., 1000 i.e., 1500 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e.)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za:

- 24 ur v primeru shranjevanja v hladilniku (2 °C – 8 °C) ali
- 4 ure v primeru shranjevanja pri temperaturi $\leq 30\text{ °C}$ ali
- 1 uro v primeru shranjevanja pri temperaturah $> 30\text{ °C} - 40\text{ °C}$, le če je bilo zdravilo pred rekonstitucijo shranjeno pri temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ °C} - 40\text{ °C}$), za obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Po rekonstituciji (4000 i.e., 5000 i.e.)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za:

- 24 ur v primeru shranjevanja v hladilniku (2 °C – 8 °C) ali
- 4 ure v primeru shranjevanja pri temperaturi $\leq 30\text{ °C}$.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če zdravila ne porabite takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati zgoraj navedenih časovnih okvirov, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Rekonstituirana raztopina mora biti shranjena v viali.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Velja za jakosti 500 i.e., 1000 i.e., 1500 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e.:

Za shranjevanje pri sobni temperaturi (≤ 30 °C oz. pri temperaturi, ki ne presega 40 °C), in za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

Velja za jakosti 4000 i.e., 5000 i.e.

Za shranjevanje pri sobni temperaturi (≤ 30 °C) in za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje zdravila Esperoct vsebuje:

- 1 stekleno vialo (steklo tipa I) s praškom, z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminjsko zaporo s plastično snemno zaporko,
- 1 sterilen nastavek za vialo za rekonstitucijo zdravila,
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo s 4 ml vehikla in z batnim zaviralom (polipropilen), gumijastim batnim zamaškom (brombutil) in gumijasto zaporko konice (brombutil),
- 1 potisni bat (polipropilen).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Esperoct je treba aplicirati intravensko po rekonstituciji praška z vehiklom, ki je na voljo v injekcijski brizgi. Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna tekočina brez vidnih delcev. Rekonstituirano zdravilo morate pred aplikacijo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Če je raztopina motna ali vsebuje usedlino, je ne smete uporabiti.

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred aplikacijo glejte navodilo za uporabo.

Hitrost apliciranja v okvirnem razponu dveh minut morate določiti glede na bolnikovo počutje.

Potrebovali boste tudi infuzijski komplet (cevka in injekcijska igla z metuljčkom), sterilne alkoholne blazinice, zložence in obliže. Pakiranje zdravila Esperoct teh pripomočkov ne vsebuje.

Vedno uporabljajte aseptičen postopek.

Odstranjevanje

Po injiciranju injekcijsko brizgo z infuzijskim kompletom in vialo z nastavkom za vialo varno odstranite.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1374/001
EU/1/19/1374/002
EU/1/19/1374/003
EU/1/19/1374/004
EU/1/19/1374/005
EU/1/19/1374/006
EU/1/19/1374/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. junij 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 9. februar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Novo Nordisk US Bio Production Inc.
9 Technology Drive
West Lebanon
New Hampshire
03784
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za preučitev možnih učinkov kopičenja PEG v horoidnem pleksusu možganov in v drugih tkivih oziroma organih mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z dogovorjenim protokolom opraviti neintervencijsko študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom in predložiti rezultate te študije.	31. 12. 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esperoct 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

turoktokog alfa pegol
(pegilirani humani koagulacijski faktor VIII (rDNA))

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 500 i.e. turoktokog alfa pegola (približno 125 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**Prašek:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavki za vialo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Do izteka roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete:

- pri sobni temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 1 leta, **ali**
- pri temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), za enkratno obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____ Shranjevanje pri $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ Shranjevanje pri $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1374/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

esperoct 500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Esperoct 500 i.e. prašek za injiciranje
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esperoct 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

turoktokog alfa pegol
(pegilirani humani koagulacijski faktor VIII (rDNA))

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 1000 i.e. turoktokog alfa pegola (približno 250 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**Prašek:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavki za vialo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Do izteka roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete:

- pri sobni temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 1 leta, **ali**
- pri temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), za enkratno obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____ Shranjevanje pri $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ Shranjevanje pri $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1374/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

esperoct 1000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Esperoct 1000 i.e. prašek za injiciranje
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esperoct 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

turoktokog alfa pegol
(pegilirani humani koagulacijski faktor VIII (rDNA))

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 1500 i.e. turoktokog alfa pegola (približno 375 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek:

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavki za vialo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Do izteka roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete:

- pri sobni temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 1 leta, **ali**
- pri temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), za enkratno obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____ Shranjevanje pri $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ Shranjevanje pri $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1374/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

esperoct 1500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Esperoct 1500 i.e. prašek za injiciranje
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1500 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esperoct 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

turoktokog alfa pegol
(pegilirani humani koagulacijski faktor VIII (rDNA))

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 2000 i.e. turoktokog alfa pegola (približno 500 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek:

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavki za vialo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Do izteka roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete:

- pri sobni temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 1 leta, **ali**
- pri temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), za enkratno obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____ Shranjevanje pri $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ Shranjevanje pri $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1374/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

esperoct 2000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Esperoct 2000 i.e. prašek za injiciranje
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esperoct 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

turoktokog alfa pegol
(pegilirani humani koagulacijski faktor VIII (rDNA))

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 3000 i.e. turoktokog alfa pegola (približno 750 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**Prašek:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavki za vialo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Do izteka roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete:

- pri sobni temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 1 leta, **ali**
- pri temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), za enkratno obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____ Shranjevanje pri $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ Shranjevanje pri $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1374/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

esperoct 3000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Esperoct 3000 i.e. prašek za injiciranje
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esperoct 4000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

turoktokog alfa pegol
(pegiliran humani koagulacijski faktor VIII (rDNA))

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 4000 i.e. turoktokog alfa pegola (približno 1000 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek:

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbat 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavek za vialo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Do izteka roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete:

- pri sobni temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 1 leta, **ali**
- pri temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), za enkratno obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____ Shranjevanje pri $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ Shranjevanje pri $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1374/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

esperoct 4000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Esperoct 4000 i.e. prašek za injiciranje
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

4000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esperoct 5000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

turoktokog alfa pegol
(pegiliran humani koagulacijski faktor VIII (rDNA))

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 5000 i.e. turoktokog alfa pegola (približno 1250 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**Prašek:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavek za vialo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Do izteka roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete:

- pri sobni temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 1 leta, **ali**
- pri temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), za enkratno obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____ Shranjevanje pri $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ Shranjevanje pri $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1374/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

esperoct 5000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Esperoct 5000 i.e. prašek za injiciranje
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

vehikel za zdravilo Esperoct

natrijev klorid 9 mg/ml

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

4 ml

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Esperoct 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 4000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Esperoct 5000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

turoktokog alfa pegol (pegiliran humani koagulacijski faktor VIII (rDNA))

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Esperoct in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Esperoct
3. Kako uporabljati zdravilo Esperoct
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Esperoct
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Esperoct in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Esperoct

Zdravilo Esperoct vsebuje učinkovino turoktokog alfa pegol, ki je dolgodelujoči rekombinantni koagulacijski faktor VIII. Faktor VIII je beljakovina, ki je naravno prisotna v krvi ter pomaga pri preprečevanju in zaustavljanju krvavitev.

Za kaj uporabljamo zdravilo Esperoct

Zdravilo Esperoct se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih vseh starostnih skupin s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII).

Osebe s hemofilijo A nimajo faktorja VIII ali pa ta ne deluje pravilno. Zdravilo Esperoct nadomesti okvarjen ali manjkajoč faktor VIII in pomaga pri nastanku krvnega strdka na mestu krvavitve.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Esperoct

Ne uporabljajte zdravila Esperoct

- če ste alergični na turoktokog alfa pegol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na beljakovine hrčkov.

Ne uporabite zdravila Esperoct, če katera od zgornjih navedb velja za vas. Če ste negotovi, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predhodna uporaba zdravil s faktorjem VIII

Zdravniku povejte, če ste se že kdaj zdravili z zdravili s faktorjem VIII, zlasti če so se vam pojavili zaviralci (protitelesa) proti zdravilu, saj obstaja tveganje, da se bo to ponovilo.

Alergijske reakcije

Pri uporabi zdravila Esperoct obstaja tveganje za pojav hude in nenadne alergijske reakcije (npr. anafilaktične reakcije).

Če opazite zgodnje znake alergijske reakcije, nemudoma prekinite injiciranje in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč v najbližjem urgentnem centru. Med te znake spadajo kožni izpuščaj, koprivnica, podplutbe, srbenje na velikem predelu kože, rdečina in/ali otekanje ustnic, jezika, obraza ali rok, težave pri požiranju ali dihanju, piskajoče dihanje, stiskanje v prsnem košu, bleda in hladna koža, hiter srčni utrip, omotica, glavobol, slabost in bruhanje.

Nastanek »zaviralcev faktorja VIII« (protiteles)

Med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII lahko nastanejo zaviralci (protitelesa).

- Ti zaviralci, zlasti v velikih koncentracijah, lahko preprečijo uspešno zdravljenje.
- Zdravniki vas bodo skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev.
- Če z zdravilom Esperoct ne morete več uspešno obvladati svojih krvavitev, o tem nemudoma obvestite zdravnika.
- Ne povečajte odmerka zdravila Esperoct, da bi obvladali krvavitev, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

Težave, povezane s katetrom

Če imate vstavljen osrednji venski kateter, po katerem vam lahko zdravila injicirajo v kri (pripomoček za centralni venski dostop), lahko na mestu katetra pride do okužb ali nastanka krvnih strdkov.

Srčna bolezen

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če imate srčno bolezen ali tveganje zanjo.

Druga zdravila in zdravilo Esperoct

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Esperoct nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zmanjšana aktivnost faktorja VIII pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Zmanjšana aktivnost faktorja VIII se lahko pojavi na začetku zdravljenja. Če z uporabo zdravila Esperoct krvavitev ni ustrezno nadzorovana, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Manjša aktivnost faktorja VIII pri predhodno zdravljenih bolnikih

Na začetku zdravljenja se vam aktivnost faktorja VIII lahko zmanjša. Pogovorite se z zdravnikom, če z vašim običajnim odmerkom zdravila Esperoct krvavitve niso ustrezno nadzorovane.

Zdravilo Esperoct vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje 30,5 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) na pripravljeno vialo. Ta količina predstavlja 1,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslega človeka.

3. Kako uporabljati zdravilo Esperoct

Zdravljenje z zdravilom Esperoct vam bo uvedel zdravnik, ki je izkušen v zdravljenju bolnikov s hemofilijo A.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, kako uporabljati zdravilo Esperoct, se posvetujte z zdravnikom.

Kako uporabljati zdravilo Esperoct

Zdravilo Esperoct se daje v obliki injekcije v veno (intravensko). Za več informacij glejte »Navodila za uporabo zdravila Esperoct«.

Koliko zdravila morate uporabiti

Vaš odmerek bo izračunal zdravnik. Odmerek je odvisen od vaše telesne mase in od tega, ali boste zdravilo uporabljali za preprečevanje ali za zdravljenje krvavitev.

Preprečevanje krvavitev

Za otroke (mlajše od 12 let) je priporočeni odmerek 65 i.e. zdravila Esperoct na kilogram telesne mase dvakrat na teden. Zdravnik vam lahko na osnovi vaših potreb predpiše drugačen odmerek ali pogostnost injiciranja zdravila.

Za odrasle in mladostnike (stare 12 let in več) je priporočeni odmerek 50 i.e. zdravila Esperoct na kilogram telesne mase na 4 dni. Zdravnik vam lahko na osnovi vaših potreb predpiše drugačen odmerek ali pogostnost injiciranja zdravila.

Zdravljenje krvavitev

Odmerek zdravila Esperoct se izračuna glede na telesno maso in koncentracijo faktorja VIII, ki jo je treba doseči. Ciljna koncentracija faktorja VIII bo odvisna od tega, kako huda je krvavitev in na katerem mestu je. Pogovorite se z zdravnikom, če z vašim običajnim odmerkom zdravila Esperoct krvavitve niso ustrezno nadzorovane.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Za otroke (mlajše od 12 let) je priporočeni odmerek 65 i.e. zdravila Esperoct na kilogram telesne mase dvakrat na teden.

Mladostniki (stari 12 let in več) lahko uporabijo enak odmerek kot odrasli.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Esperoct, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Esperoct, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Pri uporabi zdravila Esperoct natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Za nadaljnje informacije glejte »Nastanek »zaviralcev faktorja VIII« (protiteles)« v poglavju 2.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Esperoct

Če ste pozabili uporabiti odmerek, izpuščeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite. Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili injicirati prejšnji odmerek. Po urniku nadaljujte z naslednjo injekcijo, nato pa ravnajte po navodilih svojega zdravnika. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Esperoct

Ne prenehajte uporabljati zdravila Esperoct, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

Če prenehate z uporabo zdravila Esperoct, morda ne boste več zaščiteni pred pojavom krvavitve ali pa se trenutna krvavitev morda ne bo ustavila. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije (preobčutljivost)

Če pride do pojava hude in nenadne alergijske (anafilaktične) reakcije, morate injiciranje zdravila takoj prekiniti. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč v najbližjem urgentnem centru, če opazite znake alergijske reakcije, kot so:

- težave pri požiranju ali dihanju,
- piskajoče dihanje,
- tiščanje v prsnem košu,
- rdečina in/ali otekanje ustnic, jezika, obraza ali rok,
- kožni izpuščaj, koprivnica, podplutbe ali srbenje,
- bleda in hladna koža, hiter srčni utrip ali omotica (nizek krvni tlak),
- glavobol, slabost (navzea) ali bruhanje.

Nastanek »zaviralcev faktorja VIII« (protiteles)

Če ste se predhodno več kot 150 dni zdravili s faktorjem VIII, lahko pri vas nastanejo zaviralci (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov). Če se to zgodi, vaše zdravilo morda ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika. Glejte »Nastanek »zaviralcev faktorja VIII« (protiteles)« v poglavju 2.

Pri uporabi zdravila Esperoct so poročali o naslednjih neželenih učinkih

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zaviralci faktorja VIII (protitelesa) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s faktorjem VIII.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- kožne reakcije na mestu injiciranja,
- srbenje (pruritus),
- pordelost kože (eritem),
- izpuščaj.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije (preobčutljivost). Te reakcije lahko postanejo hude in so lahko smrtno nevarne; za več informacij glejte poglavje »Alergijske reakcije (preobčutljivost)«;
- zaviralci (protitelesa) faktorja VIII pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s faktorjem VIII.

Drugi možni neželeni učinki (neznana pogostnost):

- manjša aktivnost faktorja VIII v odsotnosti zaviralcev faktorja VIII.

Na začetku zdravljenja se lahko pojavi začasen odziv vašega imunskega sistema, zaradi česar se lahko zmanjša učinkovitost vašega zdravila.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Esperoct

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti zdravila, ki je naveden na škatli, viali in nalepki napolnjene injekcijske brizge poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred pripravo (»rekonstitucijo«, tj. preden prašek zmešate z vehiklom):

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). V času do izteka roka uporabnosti se zdravilo lahko shranjuje pri:

- sobni temperaturi ($\leq 30\text{ °C}$) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 1 leta, **ali**
- temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ °C} - 40\text{ °C}$), za enkratno obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Na škatlo zdravila zapišite datum začetka shranjevanja zdravila Esperoct izven hladilnika in temperaturo zraka v prostoru shranjevanja.

Po začetku shranjevanja zdravila Esperoct izven hladilnika zdravila ne smete več dajati nazaj v hladilnik.

Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po pripravi (po tem, ko ste prašek zmešali z vehiklom – 500 i.e., 1000 i.e., 1500 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e.):

Ko je zdravilo Esperoct pripravljeno, ga je treba uporabiti takoj. Če pripravljene raztopine zdravila ne morete uporabiti takoj, jo morate uporabiti v:

- 24 urah, če je raztopina shranjena v hladilniku (2 °C – 8 °C) **ali**
- 4 urah, če je raztopina shranjena pri temperaturi $\leq 30\text{ °C}$ **ali**
- 1 uri, če je raztopina shranjena pri temperaturah $> 30\text{ °C} - 40\text{ °C}$, v primeru, da je bilo zdravilo pred pripravo shranjeno pri temperaturah, višjih od sobne temperature ($> 30\text{ °C} - 40\text{ °C}$), za obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev.

Po pripravi (po tem, ko ste prašek zmešali z vehiklom - 4000 i.e., 5000 i.e.):

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za:

- 24 ur, če je raztopina shranjena v hladilniku (2 °C – 8 °C) **ali**
- 4 ure, če je raztopina shranjena pri temperaturi $\leq 30\text{ °C}$.

Prašek v viali je bele do skoraj bele barve. Če se je barva praška spremenila, ga ne uporabite.

Pripravljena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Če opazite kakršne koli delce ali spremembo barve, pripravljene raztopine ne uporabite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Esperoct

- Učinkovina je turoktokog alfa pegol (pegiliran humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)). Ena viala zdravila Esperoct vsebuje nominalno 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 ali 5000 i.e. turoktokog alfa pegola.
- Druge sestavine v prašku so L-histidin, saharoza, polisorbit 80, natrijev klorid, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.
- Sestavini v vehiklu sta 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injekcije in voda za injekcije.
Glejte poglavje 2 »Zdravilo Espercot vsebuje natrij«.

Po pripravi s priloženim vehiklom (9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injekcije) vsebuje pripravljena raztopina za injiciranje 125, 250, 375, 500, 750, 1000 ali 1250 i.e. turoktokog alfa pegola na ml (glede na jakost učinkovine turoktokog alfa pegol, tj. 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 ali 5000 i.e.).

Izgled zdravila Esperoct in vsebina pakiranja

Zdravilo Esperoct je na voljo v pakiranju s 500 i.e., 1000 i.e., 1500 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e., 4000 i.e. ali 5000 i.e. Eno pakiranje zdravila Esperoct vsebuje vialo z belim do skoraj belim praškom, 4-ml napolnjeno injekcijsko brizgo z bistrim, brezbarvnim vehiklom, potisni bat in nastavek za vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsvaerd, Danska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo zdravila Esperoct

Pred začetkom uporabe zdravila Esperoct natančno preberite ta navodila.

Zdravilo Esperoct je na voljo v obliki praška. Pred injiciranjem ga je treba pripraviti z vehiklom, ki se nahaja v injekcijski brizgi. Vehikel je 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injekcije. Pripravljeno zdravilo je treba injicirati v veno (intravenska (i.v.) aplikacija). Sestavni deli tega pakiranja so namenjeni pripravi in injiciranju zdravila Esperoct.

Potrebovali boste tudi:

- infuzijski komplet (cevka in injekcijska igla z metuljčkom),
- sterilne alkoholne blazinice,
- zložence in obliže.

Pakiranje zdravila Esperoct teh pripomočkov ne vsebuje.

Ne uporabljajte pripomočkov, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista poučila o njihovi pravilni uporabi.

Vedno si umijte roke in poskrbite, da je okolica okrog vas čista.

Pri pripravi in injiciranju zdravila neposredno v veno je pomembno, da **uporabite čisto in sterilno (aseptično) tehniko**. Zaradi nepravilne tehnike lahko pride do vnosa mikrobov in posledične okužbe krvi.

Pripomočkov ne odpirajte, dokler niste pripravljeni za njihovo uporabo.

Pripomočkov ne uporabljajte, če so vam padli ali so se kakor koli poškodovali. V tem primeru uporabite novo pakiranje.

Pripomočkov ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti. V tem primeru uporabite novo pakiranje. Datum izteka roka uporabnosti je naveden na škatli, viali, nastavku za vialo in napolnjeni injekcijski brizgi.

Pripomočkov ne uporabljajte, če menite, da so onesnaženi (kontaminirani). V tem primeru uporabite novo pakiranje.

Ne zavržite nobenega pripomočka, dokler ne injicirate pripravljene raztopine.

Pripomočki so namenjeni samo za enkratno uporabo.

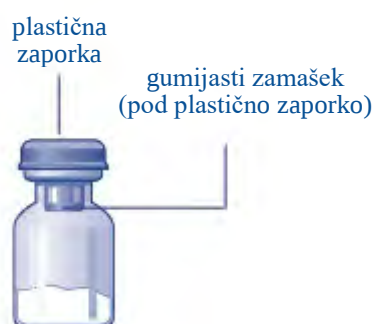
Vsebina

Pakiranje vsebuje:

- 1 vialo s praškom zdravila Esperoct,
- 1 nastavek za vialo,
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom,
- 1 potisni bat (nameščen je pod brizgo).

Pregled

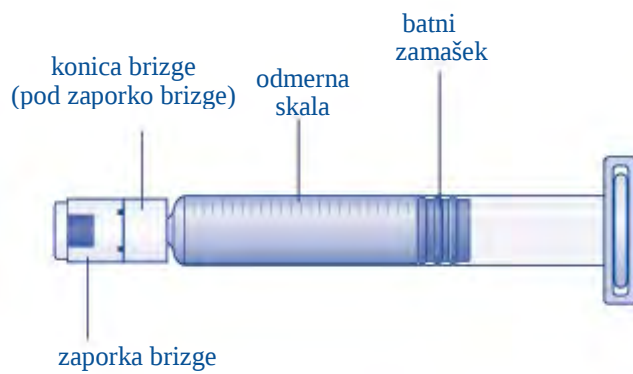
Viala s praškom zdravila Esperoct



Nastavek za vialo

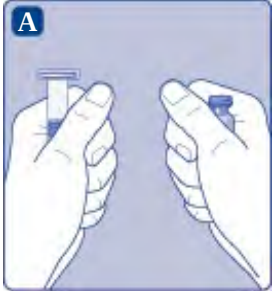


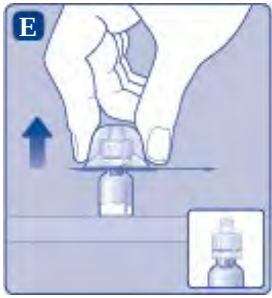
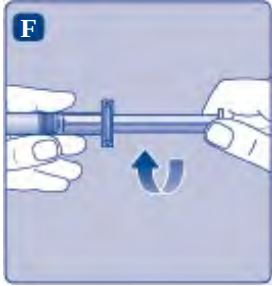
Napolnjena injekcijska brizga z vehiklom



Potisni bat



1. Priprava vial in injekcijske brizge • Vzemite potrebno število pakiranj zdravila Esperoct. • Preverite datum izteka roka uporabnosti. • Preverite ime, jakost in barvo pakiranja, da se prepričate, da vsebuje pravo zdravilo. • Umijte si roke in jih popolnoma osušite s čisto brisačo ali na zraku. • Iz škatle vzemite vialo, nastavke za vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo. Potisni bat pustite v škatli. • Vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo ogrejte na sobno temperaturo. To lahko storite tako, da ju držite v dlaneh, dokler ne postaneta enako topli kot vaše dlani (glejte sliko A). Za segrevanje vial in napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte nobenega drugega načina.	A 
• Z viale odstranite plastično zaporko. Če plastična zaporka ni trdno pritrjena ali manjka, vialo ne uporabite. • Gumijasti zamašek vial obrišite s sterilno alkoholno blazinico in pred uporabo počakajte nekaj sekund, da se posuši na zraku, da zagotovite čim večjo sterilnost. Gumijastega zamaška se ne dotikajte s prsti, saj ga lahko tako kontaminirate z mikrobi.	B 
2. Namestitev nastavka za vialo • Z nastavka za vialo odstranite zaščitni papir. Če zaščitni papir ni popolnoma pritrjen ali je kakor koli poškodovan, nastavka za vialo ne uporabite. Nastavka za vialo ne jemljite iz zaščitne zaporke s prsti. Če se konice nastavka za vialo dotaknete s prsti, jo lahko kontaminirate z mikrobi.	C 

• Vialo postavite na ravno in trdno površino. • Obrnite zaščitni pokrovček in nastavek za vialo namestite na vialo. Ko je nastavek za vialo nameščen, ga ne odstranjujte več z viale.	
• Zaščitni pokrovček rahlo stisnite s palcem in kazalcem, kot prikazuje slika. • Odstranite zaščitni pokrovček z nastavka za vialo. Pri odstranjevanju zaščitnega pokrovčka pazite, da nastavka za vialo ne boste dvignili z viale.	
3. Namestitev potisnega bata na injekcijsko brizgo • Potisni bat primite za razširjen zgornji del in ga vzemite iz škatle. Potisnega bata se ne dotikajte ob straneh ali na navoju. Če se ga dotaknete ob straneh ali na navoju, ga lahko kontaminirate z mikrobi. • Potisni bat takoj pritrdite na injekcijsko brizgo z vrtenjem v smeri urinega kazalca v batni zamašek znotraj napolnjene injekcijske brizge, dokler ne začutite upora.	
• Odstranite zaporko brizge z napolnjene injekcijske brizge, tako da jo upognete, dokler se perforacija ne prelomi. Ne dotikajte se konice brizge pod zaporko brizge. Če se dotaknete konice injekcijske brizge, lahko pride do kontaminacije z mikrobi. Če zaporka brizge ni trdno pritrjena ali manjka, napolnjene injekcijske brizge ne uporabite.	

• Napolnjeno injekcijsko brizgo trdno privijte na nastavek za vialo, dokler ne začutite upora.	
4. Rekonstitucija praška z vehiklom • Napolnjeno injekcijsko brizgo držite rahlo nagnjeno, tako da je viala usmerjena navzdol. • Potisnite potisni bat, da v vialo iztisnete celotno količino vehikla.	
• Potisni bat držite pritisnjen navzdol in vialo nežno vrtite, dokler se ves prašek ne raztopi. Viale ne stresajte, ker to povzroči penjenje. • Preverite pripravljeno raztopino. Biti mora bistra in brezbarvna ter ne sme vsebovati vidnih delcev. Če opazite delce ali kakršno koli drugačno barvo, raztopine ne uporabite. V tem primeru uporabite novo pakiranje.	
Priporočljivo je, da zdravilo Esperoct uporabite takoj po pripravi. Če raztopine zdravila Esperoct ne morete uporabiti takoj po pripravi (velja za 500 i.e., 1000 i.e., 1500 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e.), jo morate uporabiti v: • 24 urah, če je raztopina shranjena v hladilniku (2 °C – 8 °C) ali • 4 urah, če je raztopina shranjena pri temperaturi ≤ 30 °C ali • 1 uri, če je raztopina shranjena pri temperaturah > 30 °C - 40 °C, le v primeru, da je bilo zdravilo pred pripravo shranjeno pri temperaturah, višjih od sobne temperature (> 30 °C – 40 °C), za obdobje, ki ni daljše od 3 mesecev. Če raztopine zdravila Esperoct ne morete uporabiti takoj po pripravi (velja za 4000 i.e., 5000 i.e.), jo morate uporabiti v: • 24 urah, če je raztopina shranjena v hladilniku (2 °C – 8 °C) ali • 4 urah, če je raztopina shranjena pri temperaturi ≤ 30 °C. Pripravljeno zdravilo shranjujte v viali. Pripravljene raztopine ne smete zamrzovati ali shranjevati v injekcijskih brizgah. Pripravljeno raztopino shranjujte zaščiteno pred svetlobo.	

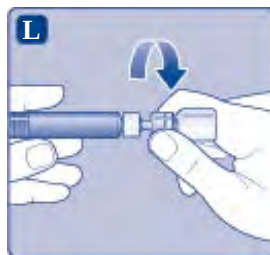


Če za svoj odmerek potrebujete več kot eno vialo, ponovite korake od **A** do **J** z uporabo dodatnih vial, nastavkov za vialo in napolnjenih injekcijskih brizg, dokler ne dosežete potrebnega odmerka.

- **Potisni bat naj ostane popolnoma potisnjen noter.**
 - **Injekcijsko brizgo obrnite z vialo obrnjeno na glavo.**
 - **Prenehajte pritiskati na potisni bat in pustite, da se pomakne nazaj** sam od sebe, medtem ko pripravljena raztopina polni injekcijsko brizgo.
 - **Potisni bat potegnite rahlo navzdol**, da boste pripravljeno raztopino izvlekli v injekcijsko brizgo.
 - **Če vam ni treba porabiti vsega pripravljenega zdravila iz vial**, s pomočjo odmerne skale na injekcijski brizgi v brizgo potegnite le toliko pripravljene raztopine, kot vam je naročil zdravnik ali medicinska sestra.
- Če v injekcijski brizgi kadar koli opazite zrak, zrak iztisnite nazaj v vialo.
- Medtem ko držite vialo obrnjeno na glavo, **nežno potrkaite po injekcijski brizgi**, da se bodo morebiti prisotni zračni mehurčki dvignili na vrh.
 - **Potisni bat potiskajte počasi**, dokler ne izginejo vsi zračni mehurčki.



- **Odvijte nastavek za vialo skupaj z vialo.**
- **Ne dotikajte se konice injekcijske brizge.** Če se konice injekcijske brizge dotaknete s prsti, jo lahko kontaminirate z mikrobi.



5. Injiciranje pripravljene raztopine

Zdravilo Esperoct je sedaj pripravljeno za injiciranje v veno.

- Pripravljeno raztopino injicirajte v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.
- Injicirajte počasi, v okvirnem času 2 minut.

Zdravila Esperoct ne mešajte z nobeno drugo intravensko injekcijo ali zdravilom.

Injiciranje zdravila Esperoct preko brezigelnih nastavkov za intravenske (i.v.) katetre

Opozorilo: Napolnjena injekcijska brizga je izdelana iz stekla in je zasnovana tako, da je združljiva s standardnimi *luer-lock* nastavki. Nekateri brezigelni nastavki z notranjo konico niso združljivi z napolnjeno injekcijsko brizgo. Ta nezdružljivost lahko onemogoči aplikacijo zdravila in povzroči poškodbo brezigelnega nastavka.

Injiciranje raztopine preko naprave za centralni venski dostop (CVAD – central venous access device), kot sta centralni venski kateter ali podkožni port:

- Uporabite čisto in aseptično (brezkužno) tehniko. Upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre za pravilno uporabo nastavka in naprave za centralni venski dostop.
- Pri injiciranju zdravila v napravo za centralni venski dostop boste za odvzem pripravljene raztopine morda morali uporabiti sterilno 10-ml plastično injekcijsko brizgo. To morate storiti takoj po koraku **J**.
- Če je linijo naprave za centralni venski dostop pred injiciranjem zdravila Esperoct ali po njem treba sprati, uporabite 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije.

Odstranjevanje

- **Po injiciranju varno zavrzite** vso neporabljeno raztopino zdravila Esperoct, injekcijsko brizgo z infuzijskim kompletom, vialo z nastavkom za vialo in drug odpadni material v skladu z navodili farmacevta.

Ničesar od navedenega ne smete zavreči med običajne gospodinjske odpadke.



Pripomočkov pred odstranjevanjem ne razstavljajte.

Pripomočke uporabite le enkrat.