

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Esperoct 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 4000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 5000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Esperoct 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 500 IU turoktokog alfa pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži približno 125 IU turoktokog alfa pegola.

Esperoct 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 1000 IU turoktokog alfa pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži približno 250 IU turoktokog alfa pegola.

Esperoct 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 1500 IU turoktokog alfa pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži približno 375 IU turoktokog alfa pegola.

Esperoct 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 2000 IU turoktokog alfa pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži približno 500 IU turoktokog alfa pegola.

Esperoct 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 3000 IU turoktokog alfa pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži približno 750 IU turoktokog alfa pegola.

Esperoct 4000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 4000 IU turoktokog alfa pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži približno 1000 IU turoktokog alfa pegola.

Esperoct 5000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 5000 IU turoktokog alfa pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži približno 1250 IU turoktokog alfa pegola.

Potentnost (IU) je određena pomoću kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost turoktokog alfa pegola približno je 9500 IU/mg proteina.

Djelatna tvar, turoktokog alfa pegol, kovalentni je konjugat proteina turoktokog alfa* s polietilenglikolnim (PEG) dijelom od 40 kDa.

*Ljudski koagulacijski faktor VIII, proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO), bez bilo kakvih dodataka ljudskog ili životinjskog porijekla tijekom postupaka dobivanja u staničnoj kulturi, pročišćavanja, konjugacije ili formulacije lijeka Esperoct.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna rekonstituirana bočica sadrži 30,5 mg natrija (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele do bjelkaste boje.
Otapalo je bistro i bezbojno.

pH: 6,9.

Osmolalnost: 590 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII).

Esperoct se može koristiti u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Nadziranje liječenja

Tijekom liječenja preporučuje se odgovarajuće određivanje razina aktivnosti faktora VIII kako bi se, po potrebi, mogao prilagoditi režim doziranja lijeka Esperoct. Pojedini bolesnici mogu imati različite odgovore na faktor VIII, te pokazivati različite poluvijekove i prirast po jedinici doze. Dozu određenu prema tjelesnoj težini možda će trebati prilagoditi u bolesnika premale ili prekomjerne tjelesne težine. U slučaju većih kirurških zahvata neophodno je praćenje nadomjesne terapije faktora VIII pomoću mjerenja aktivnosti faktora VIII u plazmi.

Aktivnost faktora VIII lijeka Esperoct se može mjeriti pomoću konvencionalnog testa faktora VIII, kromogenog testa i jednostupanjskog testa.

Kada se za određivanje aktivnosti faktora VIII u krvnim uzorcima bolesnika koristi *in vitro* jednostupanjski test koagulacije koji se temelji na tromboplastinskom vremenu (aPTV), na rezultate za aktivnost faktora VIII u plazmi mogu značajno utjecati i tip reagensa koji se koristi za određivanje aPTV-a i referentni standard upotrijebljen u testu.

Kod upotrebe jednostupanjskog testa koagulacije treba izbjegavati neke reagense na bazi silicijevog dioksida jer uzrokuju niži rezultat za razinu aktivnosti od stvarne. Osim toga, mogu postojati značajne nepodudarnosti između rezultata dobivenih jednostupanjskim testom koagulacije koji se temelji na

aPTV-u i onih dobivenih kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji. To je osobito važno kada se mijenja laboratorij i/ili testni reagens.

Doziranje

Doza, interval doziranja i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu i opsegu krvarenja, o ciljnoj razini aktivnosti faktora VIII te o kliničkom statusu bolesnika. Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za koncentrat za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu razinu u ljudskoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama po dl (u odnosu na važeći međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednome ml ljudske plazme.

Liječenje po potrebi i liječenje epizoda krvarenja

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim nalazima da 1 internacionalna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl.

Potrebna doza određuje se sljedećom formulom:

Potreban broj jedinica (IU) = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora VIII (%) (IU/dl) x 0,5 (IU/kg po IU/dl).

Količinu koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek treba prilagoditi postizanju kliničke učinkovitosti potrebne u pojedinom slučaju.

Smjernice za doziranje lijeka Esperoct za liječenje po potrebi i liječenje epizoda krvarenja navedene su u tablici 1. Razine aktivnosti faktora VIII u plazmi treba održavati na ili iznad opisanih razina u plazmi (u IU po dl ili % normalne vrijednosti). Za liječenje krvarenja može se primijeniti maksimalna jednokratna doza lijeka Esperoct od 75 IU/kg i maksimalna ukupna doza od 200 IU/kg/24 sata.

Tablica 1 Smjernice za liječenje epizoda krvarenja lijekom Esperoct

Stupanj krvarenja	Potrebna razina faktora VIII (IU/dl ili % normalne vrijednosti) ^a	Učestalost doziranja (sati)	Trajanje liječenja
Blago Početna hemartroza, blago krvarenje u mišiću ili blago krvarenje u usnoj šupljini	20-40	12-24	Do zaustavljanja krvarenja
Umjereno Jača hemartroza, krvarenje u mišiću, hematoma	30-60	12-24	Do zaustavljanja krvarenja
Teška krvarenja ili po život opasna krvarenja	60-100	8-24	Do uklanjanja opasnosti

^a Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Potreban broj jedinica (IU) = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora VIII (%) (IU/dl) x 0,5 (IU/kg po IU/dl).

Perioperativno zbrinjavanje

Razina doze i intervali doziranja za kirurški zahvat ovise o postupku i lokalnoj praksi. Maksimalna jednokratna doza lijeka Esperoct je 75 IU/kg, a maksimalna ukupna doza je 200 IU/kg/24 sata. Učestalost doziranja i trajanje terapije uvijek treba individualno prilagoditi na temelju individualnog kliničkog odgovora.

Tablica 2 uključuje opće preporuke za doziranje lijeka Esperoct za perioperativno zbrinjavanje. Potrebno je paziti da se aktivnost faktora VIII održava na ili iznad ciljnog raspona.

Tablica 2 Smjernice za doziranje lijeka Esperoct za perioperativno zbrinjavanje

Vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl) ^a	Učestalost doziranja (sati)	Trajanje liječenja
Manji kirurški zahvat Uključujući vađenje zuba	30-60	Unutar jednog sata prije kirurškog zahvata Po potrebi ponoviti nakon 24 sata	Jednokratna doza ili ponoviti injekciju svakih 24 sata najmanje 1 dan do zacjeljenja.
Veći kirurški zahvat	80-100 (prije i nakon zahvata)	Unutar jednog sata prije kirurškog zahvata kako bi se postigla aktivnost faktora VIII unutar ciljnog raspona Ponoviti svakih 8 do 24 sata za održavanje aktivnosti faktora VIII unutar ciljnog raspona	Ponoviti injekciju svakih 8 do 24 sata, po potrebi, dok se ne postigne prikladno zacjeljivanje rane Razmotrite nastavak terapije idućih 7 dana za održavanje aktivnosti faktora VIII od 30% do 60% (IU/dl)

^a Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Potrebna broj jedinica (IU) = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora VIII (%) (IU/dl) x 0,5 (IU/kg po IU/dl).

Profilaksa

Preporučena doza u odraslih bolesnika je 50 IU lijeka Esperoct po kg tjelesne težine svaka 4 dana.

Prilagodbe doza i intervala primjene mogu se razmotriti na temelju postignutih razina faktora VIII i individualne sklonosti krvarenju.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza u adolescenata (12 godina i više) jednaka je onoj za odrasle bolesnike.

Preporučena doza za profilaksu u djece mlađe od 12 godina je 65 IU po kg tjelesne težine (50-75 IU/kg) primijenjena dva puta tjedno. Prilagodbe doza i intervala primjene mogu se razmotriti na temelju postignutih razina faktora VIII i individualne sklonosti krvarenju.

Za više informacija o pedijatrijskim bolesnicima vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Esperoct je namijenjen za intravensku primjenu.

Esperoct se treba primjenjivati intravenskom injekcijom (tijekom otprilike 2 minute) nakon rekonstitucije praška sa 4 ml priloženog otapala (0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekciju).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Kod primjene lijeka Esperoct moguća je pojava reakcija preosjetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima, što u nekih bolesnika može izazvati alergijske reakcije. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima se treba savjetovati da odmah prekinu primjenu lijeka i obrate se svom liječniku. Bolesnici trebaju biti informirani o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka, treba primijeniti standardno liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti su inhibitori obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova se količina određuje u Bethesda jedinicama (engl. *Bethesda Units*, BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvoja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, i najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti, ali je prisutan cijelog života, premda je manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je provesti testiranje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Smanjena aktivnost faktora VIII u prethodno liječenih bolesnika

Nakon stavljanja lijeka u promet, u prethodno liječenih bolesnika bez utvrđene prisutnosti inhibitora faktora VIII prijavljena je smanjena aktivnost faktora VIII. Smanjena aktivnost faktora VIII uočena je u vrijeme prelaska na lijek Esperoct te je, u nekim slučajevima, mogla biti povezana s anti-PEG protutijelima. U slučaju prelaska potrebno je razmotriti odgovarajuće određivanje aktivnosti faktora VIII. Za dodatne informacije vidjeti dio 4.8.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesna terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu postavljenog katetera.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede kako za odrasle tako i za djecu.

Smanjenje prirasta po jedinici doze faktora VIII u prethodno neliječenih bolesnika

U kliničkim ispitivanjima, u 31 od 59 prethodno neliječenih bolesnika primijećeno je smanjenje prirasta po jedinici doze faktora VIII, bez inhibitora faktora VIII koje je moguće detektirati. Od toga, 14 bolesnika imalo je samo jedno mjerenje niskog prirasta po jedinici doze, dok je 17 bolesnika imalo 2 ili više uzastopno niskih prirasta po jedinici doze koji su se dogodili unutar 5 do 10 dana izloženosti. Smanjenje prirasta po jedinici doze bilo je privremeno i vratilo se na $> 0,6$ (IU/dl)/(IU/kg) unutar 15 do 70 dana izloženosti. Smanjenje prirasta po jedinici doze primijećeno je uz porast titra anti-PEG IgG protutijela u prethodno neliječenih bolesnika bez inhibitora faktora VIII. Uzastopno nizak prirast po jedinici doze potencijalno bi mogao biti povezan sa smanjenom djelotvornošću tijekom tog vremenskog razdoblja. Preporučuje se praćenje pedijatrijskih bolesnika, uključujući praćenje aktivnosti faktora VIII nakon doziranja. Ako krvarenje nije kontrolirano preporučenom dozom lijeka Esperoct i/ili očekivane razine aktivnosti faktora VIII nisu postignute u odsutnosti inhibitora faktora VIII, razmotrite prilagodbu doze, učestalosti doziranja ili prekid primjene lijeka.

Napomena o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 30,5 mg natrija po rekonstituiranoj bočici, što odgovara 1,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu prijavljene interakcije lijekova koji sadrže ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA) s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s faktorom VIII. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, nema iskustava s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII u trudnoći i tijekom dojenja smije primjenjivati samo ako za to postoje jasne indikacije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Esperoct ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Opazeni su rijetki slučajevi preosjetljivosti ili alergijskih reakcija (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i bockanje na mjestu primjene injekcije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsnom košu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Vrlo je rijetko opažen razvoj protutijela na proteine hrčka i s time povezane reakcije preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih protutijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući lijek Esperoct. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim se slučajevima preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za liječenje hemofilije.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava opaženih u šest kliničkih ispitivanja u ukupno 270 prethodno liječenih bolesnika i 81 prethodno neliječnog bolesnika s teškom hemofilijom A (<1% aktivnosti endogenog faktora VIII) i bez povijesti inhibitora navedena je u tablici 3. Kategorije nuspojava predstavljene su u tablici 3 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustav i preporučeni pojam).

Učestalosti su procijenjene na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3 Učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost (prethodno liječeni bolesnici)	Učestalost (prethodno neliječeni bolesnici)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Inhibicija faktora VIII*	Manje često	Vrlo često**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često	-
	Eritem	Često	Često
	Osip	Često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije***	Često	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost na lijek	-	Često
	Preosjetljivost	Manje često	-
Pretrage	Smanjena razina koagulacijskog faktora VIII	Nepoznato****	-

*Potvrđeni bolesnik s inhibitorom faktora VIII identificiran je početnim rezultatom testa inhibitora od $\geq 0,6$ Bethesda jedinica (BU), potvrđenim u drugom uzorku uzetom najkasnije 2 tjedna kasnije.

**Uključuje potvrđene bolesnike s inhibitorom faktora VIII u rizičnih bolesnika (s najmanje 10 dana izloženosti)

***Preporučeni pojmovi uključeni u reakcije na mjestu primjene injekcije: Reakcija na mjestu primjene injekcije, hematoma na mjestu uboda u krvnu žilu, reakcija na mjestu primjene infuzije, eritem na mjestu primjene injekcije, osip na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu uboda u krvnu žilu i oticanje na mjestu primjene injekcije.

****Nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Inhibitori faktora VIII

Jedan potvrđeni slučaj razvoja inhibitora faktora VIII javio se u prethodno liječenog bolesnika u dobi od 18 godina koji je liječen lijekom Esperoct u profilaksi. Bolesnik je na genu za faktor VIII imao inverziju introna 22 te je imao visoki rizik za razvoj inhibitora faktora VIII.

Ne postoje indicije o povećanom riziku razvoja inhibitora faktora VIII tijekom liječenja lijekom Esperoct u usporedbi s drugim lijekovima koji sadrže faktor VIII.

Protutijela na lijek

Pojavio se jedan slučaj perzistirajućih protutijela na lijek istodobno s potvrđenim slučajem razvoja inhibitora faktora VIII (vidjeti *Inhibitori faktora VIII* iznad). Tri bolesnika su imala prolazno pozitivne

rezultate ispitivanja protutijela na lijek nakon primjene lijeka Esperoct, ali nije ustanovljena korelacija sa štetnim događajima.

Anti-PEG protutijela

Tijekom kliničkog ispitivanja trideset i sedam bolesnika imalo je već postojeća anti-PEG protutijela prije primjene lijeka Esperoct. Dvadeset od tih 37 bolesnika bilo je negativno na anti-PEG protutijela nakon primjene lijeka Esperoct. Sedamnaest bolesnika razvilo je prolazne niske titre anti-PEG protutijela. Nije ustanovljena korelacija sa štetnim događajima.

Nakon stavljanja lijeka u promet, također je uočena pojava anti-PEG protutijela u vrijeme prelaska na Esperoct. U nekih bolesnika anti-PEG protutijela mogu biti povezana sa smanjenom razinom aktivnosti faktora VIII u odnosu na očekivanu.

Pedijatrijska populacija

Nije primijećena razlika u sigurnosnom profilu između prethodno liječenih odraslih bolesnika i djece.

U nekih prethodno neliječenih bolesnika, privremeno smanjen prirast po jedinici doze faktora VIII primijećen je u odsutnosti inhibitora faktora VIII koje je moguće detektirati (za više informacija vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka: B02BD02.

Mehanizam djelovanja

Turoktokog alfa pegol je pročišćeni rekombinantni ljudski faktor VIII (rFVIII) s polietilenglikolom (PEG) od 40 kDa konjugiranim na protein. PEG se veže na O-vezani glikan u skraćenoj B-domeni rFVIII (turoktokog alfa). Mehanizam djelovanja turoktokog alfa pegola temelji se na zamjeni manjkavog ili nepostojećeg faktora VIII u bolesnika s hemofilijom A.

Kad se turoktokog alfa pegol aktivira trombinom na mjestu ozljede, B domena koja sadrži PEG skupinu i a3 regiju se cijepa, time stvarajući aktivirani rekombinantni faktor VIII (rFVIIIa) koji je strukturom sličan nativnom faktoru VIIIa.

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora sastoji se od dviju molekula (faktora VIII i von Willebrandova faktora) različitih fizioloških funkcija. Kada se lijek primijeni u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII se veže za von Willebrandov faktor u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te tako ubrzava pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i tako omogućuje stvaranje krvnog ugruška. Hemofilija A je nasljedni poremećaj koagulacije krvi uslijed smanjenih razina faktora VIII:C vezan za kromosom X, a uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje može nastati spontano ili kao posljedica slučajne ili

kirurške traume. Nadomjesnom terapijom faktorom VIII povećavaju se razine faktora VIII u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Klinička djelotvornost tijekom profilakse i liječenja epizoda krvarenja

Klinička djelotvornost lijeka Esperoct za profilaksu i liječenje krvarenja ispitivana je u sedam prospektivnih, multicentričnih kliničkih ispitivanja. Svi su bolesnici imali tešku hemofiliju A.

Treba napomenuti kako anualizirana stopa krvarenja (ASK) nije usporediva između različitih koncentrata faktora niti između različitih kliničkih ispitivanja.

Profilaksa u odraslih/adolescenata

Djelotvornost lijeka Esperoct za profilaksu i liječenje krvarenja ispitivana je u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju u adolescenata i odraslih bolesnika s teškom hemofilijom A dobi od 12 godina i starijih. Profilaktički učinak lijeka Esperoct dokazan je doziranjem od 50 IU po kg tjelesne težine svaka 4 dana ili svaka 3–4 dana (dva puta tjedno) u 175 bolesnika. Medijan anualizirane stope krvarenja (ASK) u odraslih i adolescenata koji su primali lijek Esperoct iznosio je 1,18 (interkvartilni raspon: 0,00; 4,25), dok je spontana anualizirana stopa krvarenja iznosila 0,00 (interkvartilni raspon: 0,00; 1,82), traumatski ASK iznosio je 0,00 (interkvartilni raspon: 0,00; 1,74), a ASK za zglobove iznosio je 0,85 (interkvartilni raspon: 0,00; 2,84). Kada su uključene imputacije (zamjena podataka koji nedostaju sa supstituiranom vrijednošću za bolesnike koji su prekinuli primjenu lijeka), procijenjena srednja vrijednost ASK-a za sva krvarenja iznosila je 3,70 (95% CI: 2,94; 4,66). Od 175 odraslih/adolescenata na profilaksi, 70 (40%) nije imalo nikakvih krvarenja. Srednja vrijednost godišnje potrošnje za profilaksu bila je 4641 IU/kg.

Odrasli/adolescenti koji su imali nisku stopu krvarenja od 0-2 epizode krvarenja tijekom proteklih 6 mjeseci i koji su primili najmanje 50 doza lijeka Esperoct imali su mogućnost randomizacije za liječenje profilaksom svakih 7 dana (75 IU/kg svakih 7 dana) ili svaka 4 dana (50 IU/kg svaka 4 dana). Ukupno 55 bolesnika od 120 podobnih bolesnika odabralo je randomizaciju (17 za doziranje svaka 4 dana, a 38 za 75 IU svakih 7 dana). ASK za randomizirane bolesnike iznosio je 1,77 (0,59; 5,32) za liječenje svaka 4 dana i 3,57 (2,13; 6,00) za profilaksu jednom tjedno. Devet od tih bolesnika vratilo se na profilaksu svaka 4 dana tijekom randomizirane faze ispitivanja. Sveukupno, uključujući sve nastavke ispitivanja, 31 od 61 bolesnika na profilaksi svakih 7 dana ponovno se vratilo na liječenje svaka 4 dana.

Profilaksa u prethodno liječenih bolesnika (mlađih od 12 godina)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Esperoct za profilaktičko i po potrebi liječenje epizoda krvarenja ispitane su u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju s jednom skupinom u 68 djece mlađe od 12 godina s teškom hemofilijom A. Profilaktički učinak lijeka Esperoct dokazan je doziranjem profilaktičkom dozom srednje vrijednosti od 64,7 IU po kg tjelesne težine dvaput tjedno. Medijan i procijenjena srednja vrijednost anualizirane stope krvarenja u djece mlađe od 12 godina koja su primala lijek Esperoct dvaput tjedno iznosili su 1,95 i 2,13 (95% CI: 1,48; 3,06), dok je spontana anualizirana stopa krvarenja iznosila 0,00 i 0,58 (95% CI: 0,24; 1,40), traumatski ASK iznosio je 0,00 i 1,52 (95% CI: 1,07; 2,17), a ASK za zglobove iznosio je 0,00 i 1,03 (95% CI: 0,59; 1,81). Od 68 djece mlađe od 12 godina na profilaksi, 29 (42,6%) nije imalo nikakvih krvarenja. Srednja vrijednost godišnje potrošnje za profilaksu bila je 6475 IU/kg.

Zbog dugotrajnog ispitivanja, nekoliko bolesnika prešlo je dobne skupine u koje su bili prvotno uključeni: neki bolesnici mlađi od 6 godina također su doprinijeli dobnoj kategoriji od 6-11 godina, a neki bolesnici u dobi od 6-11 godina prešli su u kategoriju adolescenata. Glavni rezultati djelotvornosti u bolesnika mlađih od 12 godina, razdvojeni prema glavnoj fazi ispitivanja i produžetku ispitivanja, sažeti su u tablici 4.

Tablica 4 Anualizirana stopa krvarenja (ASK) u ispitivanju prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika po stvarnim dobnim skupinama (glavna faza i produžetak ispitivanja) - cijeli skup za analizu

	Glavna faza ispitivanja		Produžetak ispitivanja	
Dob bolesnika*	0-5 godina (N=34)	6-11 godina (N=34)	0-5 godina(N=27)	6--11 godina (N=53)
Broj krvarenja	30	32	41	134
Srednja vrijednost trajanja liječenja (godine)	0,46	0,51	4,79	4,86
Ukupni ASK				
Srednja vrijednost procijenjena metodom Poissona (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)
Medijan (interkvartilni raspon)	1,94 (0,00; 2,08)	1,94 (0,00; 2,08)	0,22 (0,00; 0,44)	0,21 (0,00; 0,64)

*neki bolesnici doprinijeli su u obje dobne skupine

Profilaksa u prethodno neliječenih bolesnika (mlađih od 6 godina)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Esperoct procijenjene su u multinacionalnom, nerandomiziranom otvorenom ispitivanju faze 3. Liječenje prije uvođenja profilakse (neobavezno liječenje po potrebi za epizode krvarenja i/ili doziranje od 60 IU/kg u intervalima duljim od tjedan dana dok ispitanik ne ostvari 20 dana izloženosti ili navrš 24 mjeseca starosti) i profilaktičko liječenje krvarenja procijenjeni su u 81 prethodno neliječnog bolesnika mlađeg od 6 godina s teškom hemofilijom A. Od ukupno 81 bolesnika, 55 je započelo s liječenjem prije uvođenja profilakse, od kojih su 42 bolesnika prebačena na profilaksu. Ukupno, 69 bolesnika primilo je profilaksu sa srednjom vrijednosti profilaktičke doze od 68,9 IU po kg tjelesne težine dva puta tjedno.

Medijan i procijenjena srednja vrijednost anualizirane stope krvarenja od 1,35 i 1,76 (95% CI: 1,26; 2,46) dokazali su profilaktički učinak lijeka Esperoct u prethodno neliječenih bolesnika mlađih od 6 godina s teškom hemofilijom A.

Srednja vrijednost godišnje potrošnje za 69 prethodno neliječenih bolesnika na profilaksi bila je 5395 IU/kg.

Glavni rezultati djelotvornosti u prethodno neliječenih bolesnika na profilaksi, razdvojeni prema glavnoj fazi ispitivanja i produžetku ispitivanja, sažeti su u tablici 5.

Tablica 5 Anualizirana stopa krvarenja (ASK) u ispitivanju prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika (glavna faza i produžetak ispitivanja) - cijeli skup za analizu

	Glavna faza ispitivanja (N=69)	Produžetak ispitivanja (N=55)
Broj krvarenja	124	223
Srednja vrijednost trajanja liječenja (godine)	0,60	2,83
Ukupni ASK		
Srednja vrijednost procijenjena metodom Poissona (95% CI)	2,98(2,16; 4,10)	1,43 (0,98; 2,10)
Medijan (interkvartilni raspon)	2,49(0,00; 5,22)	0,73 (0,00; 2,57)

U ispitivanju, nakon izlaganja lijeku Esperoct, prijavljeno je ukupno 56 nuspojava u 43 od 81 bolesnika te ukupno 80 ozbiljnih štetnih događaja u 48 bolesnika.

U 31 od 59 prethodno neliječena bolesnika bez inhibitora, nakon izlaganja lijeku Esperoct opažen je privremeno smanjen prirast faktora VIII po jedinici doze. Bilo je 17 prethodno neliječenih bolesnika s uzastopnim mjerenjima smanjenog prirasta faktora VIII po jedinici doze, svi ti ispitanici imali su

anti-PEG IgG protutijela. Ne može se isključiti povezanost između anti-PEG protutijela i smanjenog prirasta faktora VIII po jedinici doze.

Klinička djelotvornost lijeka Esperoct u liječenju epizoda krvarenja i tijekom liječenja po potrebi

Djelotvornost lijeka Esperoct u liječenju epizoda krvarenja dokazana je u svim dobnim skupinama prethodno liječenih bolesnika. Velika većina krvarenja liječenih lijekom Esperoct bila je blage/umjerene težine.

Ukupna hemostatska stopa uspjeha za liječenje krvarenja u prethodno liječenih bolesnika bila je 84,4%.

Ukupne hemostatske stope uspjeha po dobnim skupinama prethodno liječenih bolesnika bile su 89,4% (0–5 godina), 82,6% (6–11 godina), 78,9% (12–17 godina) i 84,9% (≥ 18 godina) te je 94,2% svih krvarenja uspješno liječeno s 1-2 injekcije.

Djelotvornost lijeka Esperoct u liječenju epizoda krvarenja dokazana je u prethodno neliječenih bolesnika u dobi od < 6 godina. Ukupna hemostatska stopa uspjeha bila je 91,9% te je 93,3% uspješno liječenih krvarenja liječeno s 1-2 injekcije.

U pivotalnom ispitivanju, 12 bolesnika starijih od 18 godina odabralo je ostati na liječenju po potrebi. U tih bolesnika, 1270 krvarenja liječeno je s prosječnom dozom od 37,5 IU/kg (20–75 IU/kg). 97% ukupnih krvarenja bilo je učinkovito liječeno s 1-2 injekcije lijeka Esperoct.

Klinička djelotvornost lijeka Esperoct tijekom kirurških zahvata

Hemostatski učinak lijeka Esperoct u kirurškim zahvatima ocijenjen je u četiri ispitivanja, od kojih je jedno bilo posvećeno kirurškim zahvatima.

U ispitivanju kirurških zahvata, 49 većih operacija izvedeno je u 35 prethodno liječenih adolescenata i odraslih bolesnika. Na dan operacije, bolesnici su prije kirurškog zahvata primili dozu srednje vrijednosti od 55,7 IU/kg (raspon: 27,2–86,2 IU/kg), a srednja vrijednost doze nakon kirurškog zahvata iznosila je 30,7 IU/kg (raspon: 10,1–58,8 IU/kg). Ukupna hemostatska stopa uspjeha lijeka Esperoct u održavanju hemostaze tijekom većih kirurških zahvata iznosila je 95,9%, pri čemu je u 47 od 49 velikih kirurških zahvata hemostatska djelotvornost ocijenjena kao odlična ili dobra.

U dva ispitivanja s prethodno liječenom djecom (mlađom od 12 godina), 24 bolesnika podvrgnuta su 46 kirurških zahvata, od kojih je samo 1 zahvat kategoriziran kao veći, s uspješnim hemostatskim odgovorom. Manji kirurški zahvati u tih bolesnika bili su bez komplikacija, iako hemostatska djelotvornost i razine faktora VIII nisu praćene tijekom tih zahvata.

U ispitivanju s prethodno neliječenim bolesnicima, koje je uključivalo 26 prethodno neliječene djece (mlađe od 6 godina), uspješan hemostatski učinak prijavljen je za sva 4 veća kirurška zahvata, te za 25 od 30 manjih kirurških zahvata. Esperoct je primijenjen prema odlukama ispitivača, a u skladu s preporukama o doziranju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Procijenjeno je ukupno 129 farmakokinetičkih profila (PK) s jednokratnom dozom lijeka Esperoct u 86 bolesnika (uključujući 24 pedijatrijska bolesnika od 0 do manje od 12 godina).

Sva farmakokinetička ispitivanja s lijekom Esperoct provedena su u prethodno liječenih bolesnika s teškom hemofilijom A (faktor VIII $< 1\%$). Bolesnici su primili jednu dozu od 50 IU/kg, a uzorci krvi prikupljeni su prije doziranja i u više navrata do 96 sati nakon doziranja.

U odraslih bolesnika poluvijek lijeka Esperoct bio je 1,6 puta duži u usporedbi s nepegiliranim faktorom VIII.

Farmakokinetički parametri

Ukupno 108 farmakokinetičkih profila s jednokratnom dozom od 50 IU/kg lijeka Esperoct bilo je procijenjeno u 69 bolesnika. Farmakokinetički parametri jednokratne doze usporedivi su među mlađom djecom (0 do manje od 6 godina) i starijom djecom (6 do manje od 12 godina) te među adolescentima (12 do 17 godina) i odraslima (18 godina i više).

Kako je i očekivano, prirast po jedinici doze bio je manji dok je klirens prilagođen prema tjelesnoj težini bio viši u djece u usporedbi s odraslima i adolescentima. Općenito je postojao trend povećanja prirasta po jedinici doze i smanjenja klirensa (ml/h/kg) s godinama. To odgovara većem volumenu distribucije po kilogramu tjelesne težine u djece u usporedbi s odraslima (tablica 6).

Farmakokinetički parametri jednokratne doze određeni nakon 28 tjedana profilaktičkog liječenja lijekom Esperoct bili su u skladu s inicijalnim farmakokinetičkim parametrima.

Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka Esperoct navedeni su u tablici 6.

Tablica 6 Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka Esperoct od 50 IU/kg u prethodno liječenih bolesnika po dobi dobiveni pomoću kromogenog testa (geometrijska sredina [CV%])

Farmakokinetički parametar	0 do mlađi od 6 godina (N=13)	6 do mlađi od 12 godina (N=11)	12 do mlađi od 18 godina (N=3)	18 godina i stariji (N=42)
Broj profila	13	11	5	79
IR (IU/dl) po (IU/kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Maksimalna aktivnost faktora VIII (IU/dl) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (sati)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC _{inf} (IU*sat/dl)	2147 (47)	2503 (42)	3100 (44)	3686 (35)
CL (ml/sat/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 (sati)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Kratice: AUC=površina pod vremenskim profilom aktivnosti faktora VIII; t_{1/2}=terminalni poluvijek; MRT=srednja vrijednost vremena zadržavanja (engl. *mean residence time*); CL=klirens; V_{ss}=volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *volume of distribution at steady-state*); IR=prirast po jedinici doze (engl. *incremental recovery*).

^a Prirast po jedinici doze i faktor VIII ocjenjivani su 30 min. nakon doziranja za bolesnike od 12 godina i starije te 60 min. nakon doziranja (prvi uzorak) za djecu mlađu od 12 godina.

^b Izračun na temelju 67 profila.

U pedijatrijskom ispitivanju prethodno neliječenih bolesnika, prirast po jedinici doze ocijenjen je u 46 bolesnika mlađih od 6 godina nakon prve primjene, s geometrijskom sredinom (CV%) od 1,76 (34) [IU/dl]/[IU/kg]. U 17 od 59 prethodno neliječenih bolesnika bez inhibitora, uzastopna mjerenja (tj. 2 ili više) privremeno smanjenog prirasta po jedinici doze javila su se unutar 5 do 10 dana izloženosti (za više informacija vidjeti dio 4.4).

Srednja vrijednost najniže razine aktivnosti faktora VIII za prethodno liječene i prethodno neliječene bolesnike prema dobi sažeta je u tablici 7.

Tablica 7 Procijenjena srednja vrijednost najniže razine aktivnosti faktora VIII za prethodno liječene bolesnike i prethodno neliječene bolesnike prema dobi

Najniža razina aktivnosti faktora VIII	Prethodno liječeni bolesnici 60 IU/kg Esperoct profilaksa dvaput tjedno		Prethodno liječeni bolesnici 50 IU/kg Esperoct profilaksa svaka 4 dana		Prethodno neliječeni bolesnici 60 IU/kg Esperoct profilaksa dvaput tjedno
Dobna skupina na početku ispitivanja	0-5 godina	6-11 godina	12-17 godina	≥ 18 godina	0-5 godina
Broj bolesnika korištenih u analizi	31	34	23	143	81
Broj najnižih vrijednosti uključenih u analizu	144	161	112	722	355
Broj najnižih vrijednosti ispod LLOQ	62	43	16	107	128 ^a
Rezultati miješanog modela^b:					
Srednja vrijednost najniže razine aktivnosti faktora VIII (IU/dl)	1,2	2,0	2,7	3,0	1,5
95% CI	0,8; 1,6	1,5; 2,7	1,8; 4,0	2,6; 3,5	1,1; 1,9

Kratice: LLOQ = Donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*)

^a Aktivnosti u plazmi ispod donje granice kvantifikacije (LLOQ) od 0,009 IU/ml postavljene su na polovicu vrijednosti LLOQ (0,0045 IU/ml).

^b Miješani model aktivnosti faktora VIII u plazmi transformiranih na logaritamsku skalu s dobnom skupinom kao fiksnim učinkom i bolesnikom kao slučajnim učinkom. Zasebno se modelira za svako profilaktičko liječenje (tj. za svaku učestalost doziranja). Najniža razina aktivnosti prikazana je natrag transformirana na prirodnu skalu.

U analize su uključena samo mjerenja prije doziranja prikupljena u stanju dinamičke ravnoteže za određeno profilaktičko liječenje.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

natrijev klorid
L-histidin
saharoza (E 473)
polisorbat 80 (E 433)
L-metionin
kalcijev klorid dihidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E 524)
kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E 507)

Otapalo

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima niti rekonstituirati otopinama za injekcije koje nisu priložena otopina natrijevog klorida.

Rekonstituirani lijek se ne smije primjenjivati u istim cjevčicama ili spremnicima zajedno s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica (prije rekonstitucije):

3 godine kada se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ °C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine
- ili**
- iznad sobne temperature ($> 30\text{ °C}$ do 40 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Kada je lijek jednom čuvan izvan hladnjaka, lijek se ne smije ponovno vraćati u hladnjak.

Na kutiji lijeka, na za to predviđeno mjesto zabilježite datum početka čuvanja lijeka izvan hladnjaka i temperaturu čuvanja.

Nakon rekonstitucije (500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU)

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine tijekom

- 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili
- 4 sata ako se čuva na temperaturi $\leq 30\text{ °C}$ ili
- 1 sat ako se čuva između $> 30\text{ °C}$ i 40 °C , samo ako je prije rekonstitucije lijek čuvan najviše 3 mjeseca iznad sobne temperature ($> 30\text{ °C}$ do 40 °C).

Nakon rekonstitucije (4000 IU, 5000 IU)

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine tijekom

- 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili
- 4 sata ako se čuva na temperaturi $\leq 30\text{ °C}$.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika te se normalno ne preporučuje čuvanje dulje od gore navedenog, osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Rekonstituiranu otopinu čuvati u bočici.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Primjenjivo za 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU

Za čuvanje na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ili do $40\text{ }^{\circ}\text{C}$) i uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

Primjenjivo za 4000 IU, 5000 IU

Za čuvanje na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) i uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje lijeka Esperoct sadrži:

- 1 staklenu bočicu (staklo tipa I) s praškom zatvorenu čepom od klorobutilne gume, i zatvaračem od aluminijske s plastičnom *snap-off* kapicom
- 1 sterilni nastavak za bočicu za rekonstituciju
- 1 napunjenu štrcaljku s 4 ml otapala s graničnikom (polipropilen), gumenim klipom (bromobutil) i gumenim poklopcem vrha (bromobutil)
- 1 potisnik klipa (polipropilen).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Esperoct se primjenjuje intravenski nakon rekonstitucije praška otapalom koje dolazi u štrcaljki. Nakon rekonstitucije otopina je bistra i bezbojna tekućina bez vidljivih čestica. Prije primjene treba vizualno pregledati rekonstituirani lijek kako bi se isključila prisutnost čestica i promjena boje. Otopina mora biti bistra i bezbojna. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je mutna ili ako sadrži taloge.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti u uputi o lijeku.

Brzina primjene treba se odrediti prema razini ugodnosti za bolesnika tijekom otprilike 2 minute.

Potrebni su i infuzijski set (leptirasta igla s cjevčicom), sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri. Ovaj pribor nije uključen u pakiranje lijeka Esperoct.

Uvijek treba primjenjivati aseptičku tehniku.

Zbrinjavanje

Nakon injiciranja zbrinite štrcaljku s infuzijskim setom te bočicu s nastavkom za bočicu na siguran način.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. veljače 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Novo Nordisk US Bio Production Inc.
9 Technology Drive
West Lebanon
New Hampshire
03784
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): kako bi se ispitali mogući učinci nakupljanja PEG-a u koroidnom spletu mozga i drugim tkivima/organima, nositelj odobrenja treba provesti i predati rezultate ispitivanja sigurnosti primjene u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	31/12/2027

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esperoct 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Prašak: 500 IU turoktokog alfa pegola (pribl. 125 IU/ml nakon rekonstitucije),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**Prašak:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisnik klipa i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine ili
- iznad sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ ili $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1374/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Esperoct 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Esperoct 500 IU prašak za injekciju
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

500 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esperoct 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Prašak: 1000 IU turoktokog alfa pegola (pribl. 250 IU/ml nakon rekonstitucije),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**Prašak:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisnik klipa i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine ili
- iznad sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ ili $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1374/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Esperoct 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Esperoct 1000 IU prašak za injekciju
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esperoct 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Prašak: 1500 IU turoktokog alfa pegola (pribl. 375 IU/ml nakon rekonstitucije),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**Prašak:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisnik klipa i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine ili
- iznad sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ ili $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1374/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Esperoct 1500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Esperoct 1500 IU prašak za injekciju
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1500 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esperoct 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Prašak: 2000 IU turoktokog alfa pegola (pribl. 500 IU/ml nakon rekonstitucije),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**Prašak:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisnik klipa i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine ili
- iznad sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ ili $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1374/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Esperoct 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Esperoct 2000 IU prašak za injekciju
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esperoct 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Prašak: 3000 IU turoktokog alfa pegola (pribl. 750 IU/ml nakon rekonstitucije),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**Prašak:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisnik klipa i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine ili
- iznad sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ ili $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1374/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Esperoct 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Esperoct 3000 IU prašak za injekciju
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

3000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esperoct 4000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Prašak: 4000 IU turoktokog alfa pegola (pribl. 1000 IU/ml nakon rekonstitucije),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**Prašak:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisnik klipa i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine ili
- iznad sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ ili $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1374/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Esperoct 4000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Esperoct 4000 IU prašak za injekciju
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

4000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esperoct 5000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Prašak: 5000 IU turoktokog alfa pegola (pribl. 1250 IU/ml nakon rekonstitucije),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**Prašak:**

natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisnik klipa i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine ili
- iznad sobne temperature ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐ ili $> 30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ☐

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1374/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Esperoct 5000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Esperoct 5000 IU prašak za injekciju
turoktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NAPUNJENA ŠTRCALJKA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Otapalo za Esperoct

natrijev klorid 9 mg/ml

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

4 ml

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Esperoct 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 4000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Esperoct 5000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Esperoct i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Esperoct
3. Kako primjenjivati Esperoct
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Esperoct
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Esperoct i za što se koristi

Što je Esperoct

Esperoct sadrži djelatnu tvar turoktokog alfa pegol, a to je dugodjelujući rekombinantni koagulacijski faktor VIII. Faktor VIII je protein koji se nalazi u krvi, a pomaže spriječiti i zaustaviti krvarenje.

Za što se Esperoct koristi

Esperoct se koristi za liječenje i sprječavanje krvarenja u osoba s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) i može se primjenjivati u svim dobnim skupinama.

U osoba s hemofilijom A faktor VIII nedostaje ili nema ispravnu funkciju. Esperoct zamjenjuje taj „faktor VIII“ koji nedostaje ili ne djeluje pravilno te pomaže u stvaranju krvnih ugrušaka na mjestu krvarenja.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Esperoct

Ne koristite Esperoct

- ako ste alergični na turoktokog alfa pegol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na proteine hrčka.

Nemojte primijeniti Esperoct ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Ranija upotreba lijekova koji sadrže faktor VIII

Obavijestite liječnika ako ste prethodno liječeni lijekovima koji sadrže faktor VIII, osobito ako su se kod Vas razvili inhibitori (antitijela) lijeka, jer može postojati povećan rizik da se to ponovno dogodi.

Alergijske reakcije

Postoji rizik od pojave teške i iznenadne alergijske reakcije (npr. anafilaktičke reakcije) na lijek Esperoct.

Ako imate rane znakove alergijske reakcije, zaustavite injiciranje i odmah se obratite liječniku ili hitnoj medicinskoj službi. Ti rani znakovi mogu uključivati osip, koprivnjaču, svrbež na velikim površinama kože, crvenilo i/ili oticanje usana, jezika, lica ili šaka, poteškoće pri gutanju ili disanju, piskanje pri disanju, stezanje u prsnoj koži, blijedu i hladnu kožu, ubrzane otkucaje srca ili omaglicu, glavobolju, mučninu i povraćanje.

Razvoj „inhibitora faktora VIII“ (antitijela)

Inhibitori (antitijela) se mogu razviti tijekom liječenja svim lijekovima koji sadrže faktor VIII

- Ti inhibitori, posebice pri visokim razinama, zaustavljaju pravilno liječenje
- Bit ćete detaljno praćeni na razvoj takvih inhibitora
- Ako se Vaše krvarenje ne može kontrolirati pomoću lijeka Esperoct, odmah se obratite liječniku
- Nemojte povećavati ukupnu dozu lijeka Esperoct kako biste kontrolirali krvarenje ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

Poteškoće povezane s kateterom

Ako imate kateter preko kojega se lijekovi mogu injicirati u Vašu krv (centralni venski kateter), na mjestu postavljenog katetera mogu se razviti infekcije ili krvni ugrušci.

Bolest srca

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako imate bolest srca ili imate rizik za razvoj bolesti srca.

Drugi lijekovi i Esperoct

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Esperoct ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Smanjena aktivnost faktora VIII u prethodno neliječeni bolesnika

Smanjena aktivnost faktora VIII može se javiti na početku liječenja. Odmah se obratite liječniku ako se Vaše krvarenje ne može kontrolirati lijekom Esperoct.

Smanjena aktivnost faktora VIII u prethodno liječeni bolesnika

Smanjena aktivnost faktora VIII može se javiti na početku liječenja. Obratite se liječniku ako se Vaše krvarenje ne može kontrolirati uobičajenom dozom lijeka Esperoct.

Esperoct sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 30,5 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici pripremljenoj za primjenu. To odgovara 1,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Esperoct

Liječenje lijekom Esperoct započet će liječnik koji ima iskustva s liječenjem osoba s hemofilijom A.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni kako primijeniti lijek Esperoct.

Kako se daje lijek Esperoct

Esperoct se daje u obliku injekcije u venu (intravenski), za više informacija pogledajte „Upute za uporabu lijeka Esperoct“.

Koliko lijeka treba primijeniti

Liječnik će izračunati dozu lijeka za Vas. Ona će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o tome koristi li se lijek za sprječavanje ili liječenje krvarenja.

Za sprječavanje krvarenja

U djece (mlađe od 12 godina), preporučena doza je 65 IU lijeka Esperoct po kg tjelesne težine dva puta tjedno. Vaš liječnik može odabrati drugu dozu ili učestalost primjene injekcije, ovisno o Vašoj potrebi. Za odrasle i adolescente (u dobi od 12 i više godina), preporučena doza je 50 IU lijeka Esperoct po kg tjelesne težine svaka 4 dana. Vaš liječnik može odabrati drugu dozu ili učestalost primjene injekcije, ovisno o Vašoj potrebi.

Za liječenje krvarenja

Doza lijeka Esperoct izračunava se na temelju tjelesne težine i razina faktora VIII koje se žele postići. Ciljne razine faktora VIII ovisit će o težini i mjestu krvarenja. Obratite se liječniku ako se Vaše krvarenje ne može kontrolirati uobičajenom dozom lijeka Esperoct.

Primjena u djece i adolescenata

U djece (mlađe od 12 godina), preporučena doza je 65 IU lijeka Esperoct po kg tjelesne težine dva puta tjedno. Adolescenti (u dobi od 12 i više godina) mogu koristiti istu dozu kao i odrasli.

Ako primijenite više lijeka Esperoct nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Esperoct nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku.

Uvijek primijenite lijek Esperoct točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Za daljnje informacije pogledajte „Razvoj ‚inhibitora faktora VIII’ (antitijela)” u dijelu 2.

Ako ste zaboravili primijeniti Esperoct

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, injicirajte propuštenu dozu čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite s idućom injekcijom prema rasporedu i nastavite kako Vam je savjetovao Vaš liječnik. Ako imate nedoumice, obratite se svom liječniku.

Ako prestanete primjenjivati Esperoct

Nemojte prestati primjenjivati Esperoct bez savjetovanja s liječnikom.

Ako prestanete primjenjivati lijek Esperoct, možda više nećete biti zaštićeni od krvarenja ili trenutno krvarenje možda neće prestati. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije (preosjetljivost)

Odmah prekinite injiciranje ako razvijete teške i iznenadne alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije). Odmah se obratite liječniku ili hitnoj medicinskoj službi ako imate znakove alergijske reakcije kao što su:

- poteškoće pri gutanju ili otežano disanje
- piskanje pri disanju
- stezanje u prsima
- crvenilo i/ili oticanje usana, jezika, lica ili šaka
- osip, koprivnjača ili svrbež
- blijeda i hladna koža, ubrzani otkucaji srca ili omaglica (niski krvni tlak).
- glavobolja, mučnina ili povraćanje.

Razvoj „inhibitora faktora VIII“ (antitijela)

Ako ste ranije, više od 150 dana liječenja, primali lijekove koji sadrže faktor VIII, mogu se razviti inhibitori (antitijela) (mogu se javiti do 1 na 100 osoba). Ako se to dogodi Vama, lijekovi koje primjenjujete mogu prestati pravilno djelovati, pa se kod Vas može javiti krvarenje koje ne prestaje. U tom se slučaju morate odmah obratiti svom liječniku. Pogledajte u dijelu 2. „Razvoj ‚inhibitora faktora VIII‘ (antitijela)“.

Pri primjeni lijeka Esperoct primijećene su sljedeće nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- inhibitori faktora VIII (antitijela) u bolesnika koji prethodno nisu liječeni lijekovima koji sadrže faktor VIII.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- reakcije na koži na mjestu injiciranja
- svrbež (pruritus)
- crvenilo kože (eritem)
- osip.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije (preosjetljivost). One mogu postati teške i po život opasne, za više informacija pogledajte „Alergijske reakcije (preosjetljivost)“
- inhibitori faktora VIII (antitijela) u bolesnika ranije liječenih lijekovima koji sadrže faktor VIII.

Ostale moguće nuspojave (nepoznata učestalost)

Smanjena aktivnost faktora VIII bez prisutnosti inhibitora faktora VIII.

Na početku liječenja mogući je privremeni odgovor Vašeg imunosnog sustava, što bi moglo umanjiti djelotvornost lijeka.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Esperoct

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji te na naljepnicama na bočici i napunjenoj štrcaljki iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije pripreme za primjenu (prije nego se prašak pomiješa s otapalom):

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Esperoct možete čuvati

- na sobnoj temperaturi (≤ 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine, unutar roka valjanosti lijeka **ili**
- iznad sobne temperature (> 30 °C do 40 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca, unutar roka valjanosti lijeka.

Kada počnete čuvati lijek Esperoct izvan hladnjaka, na za to predviđeno mjesto na kutiji lijeka zabilježite datum i temperaturu čuvanja.

Nemojte odlagati Esperoct ponovno u hladnjak nakon što ste ga čuvali izvan hladnjaka. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme za primjenu (nakon što se prašak pomiješao s otapalom – 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU):

Esperoct treba primijeniti odmah nakon što ste ga pripremili za primjenu. Ako ne možete odmah primijeniti pripremljenu otopinu, morate je upotrijebiti unutar:

- 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C) **ili**
- 4 sata ako se čuva na ≤ 30 °C **ili**
- 1 sata ako se čuva između > 30 °C i 40 °C, samo ako je lijek prije pripreme za primjenu čuvan iznad sobne temperature (> 30 °C do 40 °C) najviše 3 mjeseca.

Nakon pripreme za primjenu (nakon što se prašak pomiješao s otapalom – 4000 IU, 5000 IU):

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine tijekom:

- 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C) **ili**
- 4 sata ako se čuva na temperaturi ≤ 30 °C.

Prašak u bočici je bijele do bjelkaste boje. Nemojte upotrijebiti prašak ako mu se boja promijenila.

Pripremljena otopina za primjenu mora biti bistra i bezbojna. Nemojte upotrijebiti pripremljenu otopinu za primjenu ako primijetite bilo kakve čestice ili ako je došlo do promjene boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži Esperoct

- Djelatna tvar je turoktokog alfa pegol (pegilirani ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)). Jedna bočica lijeka Esperoct nominalno sadrži 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 ili 5000 IU turoktokog alfa pegola.
- Drugi sastojci su L-histidin, saharoza, polisorbit 80, natrijev klorid, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid i kloridna kiselina.
- Sastojci u otapalu su 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijeva klorida za injekciju i voda za injekcije.

Pogledajte dio 2 „Esperoct sadrži natrij“.

Nakon pripreme s priloženim otapalom (0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijeva klorida za injekciju), pripremljena otopina za injekciju sadrži 125, 250, 375, 500, 750, 1000 ili 1250 IU turoktokog alfa

pegola po ml (u skladu s jačinom turoktokog alfa pegola, tj. jačinom od 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 ili 5000 IU).

Kako Esperoct izgleda i sadržaj pakiranja

Esperoct je dostupan u pakiranjima koja sadrže 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU ili 5000 IU. Jedno pakiranje lijeka Esperoct sadrži bočicu s bijelim ili bjelkastim praškom, napunjenu štrcaljku s 4 ml bistrog i bezbojnog otapala, potisnik klipa i nastavak za bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu lijeka Esperoct

Prije primjene lijeka Esperoct pažljivo pročitajte ove upute.

Esperoct dolazi u obliku praška. Prije injiciranja lijek mora biti pripremljen s otapalom koje dolazi u štrcaljki. Otapalo je 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekciju. Pripremljeni lijek mora biti injiciran u venu (intravenska (i.v.) injekcija). Pribor u ovome pakiranju namijenjen je za pripremu i injiciranje lijeka Esperoct.

Trebat ćete i:

- infuzijski set (leptirasta igla s cjevčicom)
- sterilne alkoholne tuffere
- gaze i flastere.

Ovaj pribor nije uključen u pakiranje lijeka Esperoct.

Nemojte koristiti pribor ako niste s liječnikom ili medicinskom sestrom prošli odgovarajuću edukaciju.

Uvijek operite ruke i pobrinite se da područje oko Vas bude čisto.

Kada pripremate i injicirate lijek izravno u venu, važno je **koristiti čistu tehniku bez mikroorganizama (aseptička tehnika)**. Nepravilnom tehnikom u krvotok se mogu unijeti mikroorganizmi, koji mogu uzrokovati infekciju krvi.

Nemojte otvarati pribor dok ga niste spremni upotrijebiti.

Nemojte koristiti pribor ako je pao ili ako je oštećen. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.

Nemojte koristiti pribor ako mu je istekao rok valjanosti. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje. Rok valjanosti otisnut je na kutiji, bočici, nastavku za bočicu i napunjenoj štrcaljki.

Nemojte koristiti pribor ako mislite da je onečišćen. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.

Nemojte bacati u otpad niti jedan predmet dok ne injicirate pripremljenu otopinu.

Pribor je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Sadržaj

Pakiranje sadrži:

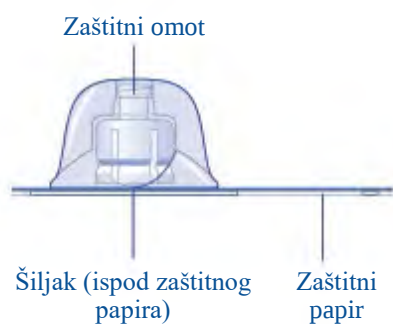
- 1 bočicu s praškom Esperoct
- 1 nastavak za bočicu
- 1 napunjenu štrcaljku s otapalom
- 1 potisnik klipa (smješten je ispod štrcaljke)

Prikaz

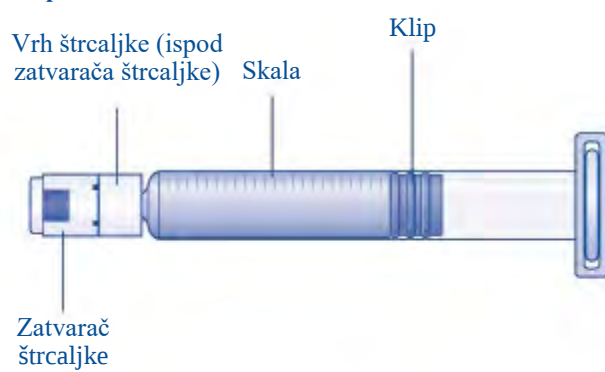
Bočica s praškom lijeka Esperoct



Nastavak za bočicu



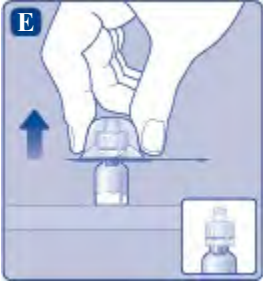
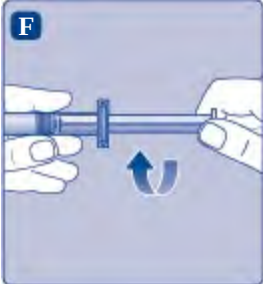
Napunjena štrcaljka s otapalom



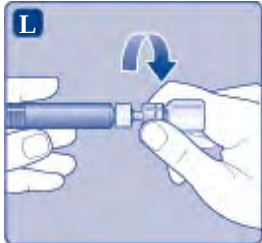
Potisnik klipa



1. Pripremite bočicu i štrcaljku • Uzmite onoliki broj Esperoct pakiranja koliko trebate. • Provjerite rok valjanosti. • Provjerite naziv, jačinu i boju na pakiranju kako biste bili sigurni da sadrži odgovarajući lijek. • Operite ruke i dobro ih osušite čistim ručnikom ili pustite da se osuše na zraku. • Izvadite bočicu, nastavak za bočicu i napunjenu štrcaljku iz kutije. Potisnik klipa ostavite u kutiji. • Bočica i napunjena štrcaljka trebaju postići sobnu temperaturu. To se može postići tako da ih držite u rukama sve dok ne osjetite da su tople kao i Vaše ruke, pogledajte sliku A. Ne koristite nikakav drugi način za zagrijavanje bočice i napunjene štrcaljke.	
• Uklonite plastičnu kapicu s bočice. Ako plastična kapica nije dobro pričvršćena ili nedostaje, nemojte koristiti bočicu. • Obrišite gumeni čep sterilnim alkoholnim tupferom i pričekajte nekoliko sekundi da se osuši na zraku prije uporabe kako biste bili sigurni da je broj mikroorganizama sveden na najmanju moguću mjeru. Ne dirajte gumeni čep prstima jer na taj način možete prenijeti mikroorganizme.	
2. Pričvrstite nastavak za bočicu • Uklonite zaštitni papir s nastavka za bočicu. Ako zaštitni papir nije u potpunosti pričvršćen ili je oštećen, nemojte koristiti nastavak za bočicu. Nemojte prstima vaditi nastavak za bočicu iz zaštitnog omota. Ako dotaknete šiljak na nastavku za bočicu, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.	

• Stavite bočicu na ravnu i čvrstu podlogu. • Preokrenite zaštitni omot i pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu. Kad ste ga pričvrstili, nemojte odvajati nastavak za bočicu s bočice.	
• Lagano stisnite zaštitni omot palcem i kažiprstom kako je prikazano. • Skinite zaštitni omot s nastavka za bočicu. Nemojte podići nastavak za bočicu s bočice kad skidate zaštitni omot.	
3. Pričvrstite potisnik klipa na štrcaljku • Uхватите potisnik klipa za široki gornji dio i izvadite ga iz kutije. Nemojte dodirivati bočne strane niti navoj potisnika klipa. Ako dotaknete bočne strane ili navoj, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju. • Odmah spojite potisnik klipa sa štrcaljkom tako da ga navijate u smjeru kazaljke na satu u klip koji se nalazi u napunjenoj štrcaljki, sve dok ne osjetite otpor.	
• Uklonite zatvarač štrcaljke s napunjene štrcaljke savijajući ga prema dolje dok se perforirani dio ne odvoji. Ne dodirujte vrh štrcaljke ispod zatvarača štrcaljke. Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju. Ako zatvarač štrcaljke nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti napunjenu štrcaljku.	
• Pričvrstite napunjenu štrcaljku na nastavak za bočicu dok ne osjetite otpor.	

4. Pripremite prašak s otapalom • Držite napunjenu štrcaljku lagano nagnutu, s bočicom prema dolje. • Pritisnite potisnik klipa kako biste cjelokupno otapalo ubrizgali u bočicu.	
• Držite potisnik klipa pritisnut do kraja i nježno vrtite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Bočicu nemojte tresti jer će to izazvati pjenjenje. • Pregledajte pripremljenu otopinu. Mora biti bistra i bezbojna i ne smije sadržavati vidljive čestice. Ako primijetite čestice ili promjenu boje, nemojte koristiti otopinu. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.	
Preporučuje se primijeniti Esperoct odmah nakon pripreme za primjenu. Ako ne možete odmah primijeniti pripremljenu otopinu lijeka Esperoct (primjenjivo na 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU), morate je upotrijebiti unutar: • 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C–8 °C) ili • 4 sata ako se čuva na ≤30 °C ili • 1 sata ako se čuva između >30 °C i 40 °C, samo ako je lijek prije pripreme za primjenu čuvan iznad sobne temperature (>30 °C do 40 °C) najviše 3 mjeseca. Ako ne možete odmah primijeniti pripremljenu otopinu lijeka Esperoct (primjenjivo na 4000 IU, 5000 IU), morate je upotrijebiti unutar: • 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C–8 °C) ili • 4 sata ako se čuva na ≤30 °C. Pripremljeni lijek čuvajte u bočici. Pripremljenu otopinu ne smijete zamrzavati niti čuvati u štrcaljkama. Pripremljenu otopinu držite podalje od izravne svjetlosti.  Ako za dozu trebate više od jedne bočice, ponovite korake A do J s dodatnim bočicama, nastavcima za bočicu i napunjenim štrcaljkama dok ne dobijete potrebnu dozu.	

• Držite potisnik klipa pritisnutim do kraja. • Okrenite štrcaljku s bočicom naopako. • Prestanite pritiskati potisnik klipa i pustite ga da se samostalno pomiče unatrag dok pripremljena otopina ne ispuni štrcaljku. • Lagano povucite potisnik klipa prema dolje kako biste u štrcaljku uvukli otopinu pripremljenu za primjenu. • Ako ne trebate upotrijebiti cjelokupni lijek pripremljen za primjenu iz bočice, upotrijebite skalu na štrcaljki za izvlačenje potrebne doze, kako Vas je uputio liječnik ili medicinska sestra. Ako se u bilo kojem trenutku u štrcaljki pojavi zrak, ubrizgajte ga natrag u bočicu. • Dok držite bočicu okrenutu naopako, lagano lupnite štrcaljku kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh. • Polako pritišćite potisnik klipa dok svi mjehurići zraka ne izađu.	
• Odvojite nastavak za bočicu s bočicom. Nemojte dodirivati vrh štrcaljke. Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.	
5. Injicirajte pripremljenu otopinu Esperoct je sada spreman za injiciranje u venu. • Injicirajte pripremljenu otopinu u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre. • Injicirajte polako tijekom otprilike 2 minute. Esperoct se ne smije miješati s drugim intravenskim injekcijskim otopinama ili lijekovima. Injiciranje lijeka Esperoct putem konektora za primjenu bez igle za intravenske (i.v.) katetere: Opres: Napunjena štrcaljka izrađena je od stakla i oblikovana da bude kompatibilna sa standardnim luer-lock nastavcima. Neki konektori za primjenu bez igle s unutarnjim šiljkom nisu kompatibilni s napunjenom štrcaljkom. Ova inkompatibilnost može onemogućiti primjenu lijeka i dovesti do oštećenja konektora za primjenu bez igle.	

Injiciranje otopine putem pomagala za centralni venski pristup (CVAD, engl. *central venous access device*) kao što su centralni venski kateter ili potkožni port:

- Koristite tehniku koja osigurava čistu primjenu bez mikroorganizama (aseptička tehnika). Slijedite upute o pravilnoj uporabi Vašeg konektora i CVAD-a u suradnji s liječnikom ili medicinskom sestrom.
- Injiciranje u CVAD možda će zahtijevati uporabu sterilne plastične štrcaljke od 10 ml za uvlačenje pripremljene otopine. To treba učiniti odmah nakon koraka **J**.
- Ako CVAD liniju treba isprati prije ili nakon injekcije lijeka Esperoct, upotrijebite 0,9 %-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju.

Zbrinjavanje

- **Nakon injiciranja, bacite** neiskorištenu otopinu lijeka Esperoct, štrcaljku s infuzijskim setom, bočicu s nastavkom za bočicu i drugi otpadni materijal na siguran način, u skladu s uputama koje ste dobili od ljekarnika.

Nemojte to baciti u običan kućni otpad.



Nemojte razdvajati pribor prije bacanja u otpad.

Pribor nemojte ponovno koristiti.