

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esperoct 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
Esperoct 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
Esperoct 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
Esperoct 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
Esperoct 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
Esperoct 4000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
Esperoct 5000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Esperoct 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 500 UI de turoctocog alfa pegol\*.  
După reconstituire, 1 ml de soluție conține aproximativ 125 UI de turoctocog alfa pegol .

### Esperoct 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 1000 UI de turoctocog alfa pegol\*.  
După reconstituire, 1 ml de soluție conține aproximativ 250 UI de turoctocog alfa pegol.

### Esperoct 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 1500 UI de turoctocog alfa pegol\*.  
După reconstituire, 1 ml de soluție conține aproximativ 375 UI de turoctocog alfa pegol.

### Esperoct 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 2000 UI de turoctocog alfa pegol\*.  
După reconstituire, 1 ml de soluție conține aproximativ 500 UI de turoctocog alfa pegol.

### Esperoct 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 3000 UI de turoctocog alfa pegol\*.  
După reconstituire, 1 ml de soluție conține aproximativ 750 UI de turoctocog alfa pegol.

### Esperoct 4000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 4000 UI de turoctocog alfa pegol\*.  
După reconstituire, 1 ml de soluție conține aproximativ 1000 UI de turoctocog alfa pegol.

### Esperoct 5000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 5000 UI de turoctocog alfa pegol\*.  
După reconstituire, 1 ml de soluție conține aproximativ 1250 UI de turoctocog alfa pegol.

Potența (unități internaționale, UI) este determinată folosind testul cromogenic agreat de Farmacopeea Europeană. Activitatea specifică a turoctocog alfa pegol este de aproximativ 9500 UI/mg proteină.

Substanța activă turoctocog alfa pegol este un conjugat covalent al proteinei turoctocog alfa\* cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa.

\*Factorul uman VIII, produs prin tehnologie ADN recombinant dintr-o linie celulară ovariană de hamster chinezesc (OHC) și nu se utilizează aditivi de origine umană sau animală în cultura celulară, purificarea, conjugarea sau formularea Esperoct.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon reconstituit conține sodiu 30,5 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă sau aproape albă.

Solventul este limpede și incolor.

pH: 6,9.

Osmolalitate: 590 mOsm/kg.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia sângerărilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Esperoct poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei.

### Monitorizarea pe durata tratamentului

În timpul tratamentului, se recomandă determinarea adecvată a nivelurilor de activitate ale factorului VIII pentru a ghida ajustările schemei de administrare a Esperoct, dacă este necesar. Răspunsul individual al pacienților la administrarea de factor VIII poate să varieze, demonstrând diferite valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și recuperări crescătoare. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustarea la pacienții subponderali sau supraponderali. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este necesară monitorizarea terapiei de substituție a factorului VIII prin măsurarea activității plasmatice a factorului VIII.

Activitatea factorului VIII a Esperoct poate fi măsurată folosind testele tradiționale pentru factorul VIII, testul cromogenic și testul într-o singură etapă.

Atunci când se folosește un test de coagulare pe bază de tromboplastină *in vitro* (aPTT) pentru determinarea activității factorului VIII în probele de sânge ale pacienților, rezultatele activității factorului VIII în plasmă pot fi semnificativ afectate atât de tipul reactivului aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în test.

Atunci când se folosește testul de coagulare într-o singură etapă, trebuie evitată utilizarea anumitor reactivi pe bază de siliciu întrucât aceștia pot genera subestimare. De asemenea, pot exista discrepanțe semnificative între rezultatele testului obținute prin analiza de coagulare într-o etapă pe bază de aPTT și analiza cromogenică conform Farmacopeei Europene. Acest lucru este important mai ales când se schimbă laboratorul și/sau reactivii utilizați în analiză.

## Doze

Doza, intervalul de administrare și durata terapiei de substituție depinde de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și de intensitatea sângerării, de nivelul activității vizate a factorului VIII și de starea clinică a pacientului. Numărul de unități administrate de factor VIII este exprimat în unități internaționale (UI), stabilite conform standardului concentrat actual al OMS privind medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie sub formă procentuală (raportat la valoarea plasmatică normală la om), fie sub formă de unități internaționale pe dl (raportat la standardul internațional actual privind nivelul de factor VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentul cantității respective de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană.

## Tratamentul la cerere și tratamentul episoadelor hemoragice

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică potrivit căreia 1 unitate internațională (UI) de factor VIII pe kg greutate corporală determină creșterea cu 2 UI/dl a activității plasmatice a factorului VIII.

Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

Cantitatea care urmează să fie administrată și frecvența administrării trebuie să vizeze obținerea nivelului de eficacitate clinică necesar pentru fiecare caz în parte.

Instrucțiuni privind administrarea Esperoct pentru tratamentul la cerere și tratamentul episoadelor hemoragice sunt furnizate în tabelul 1. Activitatea plasmatică a factorului VIII trebuie menținută la sau peste nivelurile plasmatice descrise (în UI per dl sau % din cantitatea normală). Pentru tratamentul sângerărilor, se poate administra o doză unică maximă de Esperoct de 75 UI/kg și o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore.

**Tabelul 1 Recomandări privind tratamentul episoadelor hemoragice cu Esperoct**

<b>Intensitatea hemoragiei</b>	<b>Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (UI/dl sau % din cantitatea normală)<sup>a</sup></b>	<b>Frecvența dozelor (ore)</b>	<b>Durata terapiei</b>
<b>Ușoară</b> Hemartroză incipientă, sângerări musculare ușoare sau sângerări ușoare la nivelul cavității bucale	20-40	12-24	Până la eliminarea hemoragiei
<b>Moderată</b> Hemartroză extinsă, sângerări musculare, hematom	30-60	12-24	Până la eliminarea hemoragiei
<b>Hemoragii severe sau cu potențial letal</b>	60-100	8-24	Până la eliminarea riscului

<sup>a</sup> Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

## Management perioperator

Doza și intervalul de administrare pentru o intervenție chirurgicală depind de procedura și practica locală. Se poate administra o doză unică maximă de Esperoct de 75 UI/kg și o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore.

Frecvența dozelor și durata terapiei trebuie ajustate întotdeauna individual în funcție de răspunsul clinic individual.

Tabelul 2 include recomandarea generală de administrare a Esperoct pentru managementul perioperator. Trebuie să aveți grijă să mențineți activitatea factorului VIII la sau peste intervalul țintă.

**Tabelul 2 Recomandări privind administrarea Esperoct pentru managementul perioperator**

Tipul procedurii chirurgicale	Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (%) (UI/dl) <sup>a</sup>	Frecvența dozelor (ore)	Durata terapiei
<b>Intervenții chirurgicale minore</b> Inclusiv extracții dentare	30-60	Cu o oră înainte de intervenția chirurgicală  Repetăți după 24 de ore dacă este necesar	O doză unică sau repetați injecția la fiecare 24 de ore timp de cel puțin o zi până la vindecare
<b>Intervenții chirurgicale majore</b>	80-100 (pre- și postoperator)	Cu o oră înainte de intervenția chirurgicală pentru a avea activitatea factorului VIII în intervalul țintă  Repetăți la fiecare 8 până la 24 de ore pentru a menține activitatea factorului VIII în intervalul țintă	Repetăți injecția la fiecare 8 până la 24 de ore, în funcție de necesități, până la vindecarea plăgii  Luați în considerare continuarea terapiei timp de încă 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl)

<sup>a</sup> Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

### *Profilaxie*

Doza recomandată la adulți este de 50 UI de Esperoct per kg greutate corporală la fiecare 4 zile.

Ajustarea dozelor și intervalele de administrare pot fi considerate în baza nivelurilor atinse de factor VIII și a tendinței de sângerare individuale.

### *Populația pediatrică*

Doza recomandată la adolescenți (12 ani și peste) este aceeași cu cea pentru adulți.

Doza profilactică recomandată la copii cu vârsta mai mică de 12 ani este de 65 UI per kg greutate corporală (50-75 UI/kg) administrată de două ori pe săptămână. Pot fi luate în considerare ajustări ale dozelor și intervalelor de administrare pe baza nivelurilor atinse de factor VIII și a tendinței individuale la sângerare.

Pentru mai multe detalii despre populația pediatrică, vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2.

## Mod de administrare

Esperoct este pentru administrare intravenoasă.

Esperoct trebuie administrat prin injecție intravenoasă (timp de aproximativ 2 minute) după reconstituirea pulberii cu 4 ml din solventul furnizat (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacție alergică cunoscută la proteinele provenite de la hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul de lot al medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

În cazul utilizării Esperoct pot să apară reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Medicamentul conține urme de proteine provenite de la hamster, care pot cauza reacții alergice la unii pacienți. În cazul în care apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat administrarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate inclusiv blânde, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În cazul în care se instalează șocul, se vor aplica intervențiile medicale standard pentru tratamentul șocului.

#### Inhibitori

Formarea de anticorpi neutralizanți (inhibitori) împotriva factorului VIII este o complicație cunoscută a tratamentului persoanelor cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt de obicei de tip imunoglobuline IgG care acționează împotriva activității procoagulante a factorului VIII, fiind cuantificate sub formă de unități Bethesda (UB) per ml de plasmă folosind metoda modificată. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea bolii, precum și cu expunerea la factorul VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere, dar care continuă pe toată durata vieții deși riscul este mai puțin frecvent.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, cazurile cu inhibitori în titru scăzut prezentând un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor de coagulare VIII trebuie monitorizați atent în vederea depistării formării de inhibitori prin observații clinice și teste de laborator corespunzătoare. În cazul în care nu se obțin valorile așteptate de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă în urma utilizării unei doze adecvate nu se obține controlul sângerării, se vor efectua teste pentru depistarea formării de inhibitori împotriva factorului VIII. La pacienții cu concentrații mari de inhibitori, este posibil ca tratamentul cu factor VIII să fie inefficient și trebuie să se ia în calcul alte opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie ghidat de medici cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie și inhibitori împotriva factorului VIII.

#### Scăderea activității factorului VIII la pacienții tratați anterior

Din rapoartele după punerea pe piață a medicamentului, a fost raportată o scădere a activității factorului VIII în absența inhibitorilor de factor VIII detectabili la pacienții tratați anterior (PTP,

patients previously treated). Scăderea activității factorului VIII a fost observată în momentul schimbării tratamentului la Esperoct și poate, în unele cazuri, a fost asociată cu anticorpi anti-PEG. Trebuie luată în considerare determinarea adecvată a activității factorului VIII la schimbarea tratamentului.

Vezi pct. 4.8 pentru informații suplimentare.

#### Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovasculari preexistenți, terapia de substituție cu factor VIII poate crește riscul cardiovascular.

#### Complicații datorate cateterului

Dacă este necesară injectarea prin dispozitivul de acces venos central (DAVC), se va lua în considerare riscul de complicații cauzate de utilizarea DAVC, inclusiv infecții locale, bacteriemie și tromboze la locul de injectare.

#### Populația pediatrică

Atenționările și precauțiile prezentate se referă atât la adulți, cât și la copii.

Scăderea recuperării incrementale a factorului VIII la pacienții netratați anterior (PUP, patients untreated previously)

La 31 din 59 pacienți netratați anterior (PUP) a fost observată o scădere a recuperării incrementale (RI) a factorului VIII în absența inhibitorilor de factor VIII detectabili în studiile clinice. Dintre aceștia, 14 pacienți au avut o singură măsurare a RI scăzute, în timp ce 17 pacienți au avut 2 sau mai multe RI scăzute consecutiv care au apărut în intervalul de 5 până la 10 zile de expunere la tratament (ZE). Scăderea RI a fost temporară și a revenit la  $> 0,6$  (UI/dl)/(UI/kg) între 15 și 70 DE. Scăderea RI a fost observată cu creșterea titrurilor IgG anti-PEG la PUP fără inhibitori ai factorului VIII. Valorile RI consecutiv scăzute ar putea fi asociate cu o eficacitate redusă în această perioadă de timp. Se recomandă monitorizarea pacienților copii și adolescenți, inclusiv monitorizarea activității factorului VIII după administrarea dozei. Dacă sângerarea nu este controlată cu doza recomandată de Esperoct și/sau nivelurile de activitate așteptate ale factorului VIII nu sunt atinse în absența inhibitorilor FVIII, luați în considerare ajustarea dozei, frecvența dozării sau întreruperea administrării medicamentului.

#### Observații referitoare la excipienți

Acest medicament conține 30,5 mg de sodiu per flacon reconstituit, echivalent cu 1,5% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au raportat interacțiuni ale medicamentelor care conțin factor VIII de coagulare uman (ADNr) cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII privind funcția de reproducere la animale. Ținând cont de frecvența rară a hemofiliei A la femei, nu există experiență referitoare la utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării. Prin urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă este clar indicat.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Esperoct nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

În cazuri rare au fost observate reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și de usturime la locul administrării în perfuzie, frisoane, înroșirea feței, urticarie generalizată, cefalee, blânde, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, senzație de furnicături, vărsături, wheezing) și pot evolua în unele situații la anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Foarte rar s-a observat dezvoltarea de anticorpi împotriva proteinelor provenite de la hamster, însoțită de reacții de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A în tratament cu factor VIII, inclusiv cu Esperoct. Apariția acestora se manifestă sub forma răspunsului clinic nesatisfăcător. În astfel de cazuri se recomandă contactarea unui centru specializat în tratamentul hemofiliei.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse așa cum au fost observate în cadrul a șase studii clinice la un total de 270 PTP și 81 PUP, cu hemofilie A severă (<1% din activitatea endogenă a factorului VIII) și fără istoric de inhibitori sunt enumerate în tabelul 3. Categoriile de reacții adverse prezentate în tabelul 3 sunt în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și nivel termen preferat).

Frecvența a fost evaluată conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 3 Frecvența reacțiilor adverse în studiile clinice**

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvența (PTP)	Frecvența (PUP)
Tulburări hematologice și limfatic	Inhibare a factorului VIII*	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente	-
	Eritem	Frecvente	Frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării***	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate la medicament	-	Frecvente
	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	-
Investigații diagnostice	Nivel scăzut al factorului de coagulare VIII	Cu frecvență necunoscută****	-

\* Pacientul cu inhibitor de factor VIII confirmat a fost identificat printr-un rezultat inițial al testului inhibitor de  $\geq 0,6$  unități Bethesda (UB) confirmat într-o a doua probă prelevată nu mai mult de 2 săptămâni mai târziu.

\*\* Acoperă pacienții cu inhibitori ai factorului VIII confirmați la pacienții cu risc (cu cel puțin 10 zile de expunere).



\*\*\* Termeni preferați incluși în reacțiile la locul de injectare: reacție la locul de injectare, hematom la locul de puncție a vasului, reacție la locul perfuziei, eritem la locul de injectare, mâncărime la locul de injectare, durere la locul de puncție a vasului și umflare a locului de injectare.

\*\*\*\* Pe baza rapoartelor după punerea pe piață.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Inhibitori ai factorului VIII*

Un caz confirmat de inhibitor al factorului VIII a apărut la un pacient în vârstă de 18 ani tratat anterior cu tratament profilactic cu Esperoct. Pacientul a avut o inversiune a intronului 22 al genei factorului VIII și a prezentat un risc crescut de a dezvolta inhibitori ai factorului VIII.

Nu există indicii privind creșterea riscului de dezvoltare a inhibitorului de factor VIII cu tratamentul cu Esperoct în comparație cu alte produse cu factor VIII.

#### *Anticorpi anti-medicament*

A existat un caz de anticorpi anti-medicament persistenți concomitent cu cazul confirmat al inhibitorilor de factor VIII (vezi mai sus *Inhibitori ai factorului VIII*). Trei pacienți au prezentat rezultate tranzitorii pozitive ale testelor pentru anticorpi anti-medicament după administrarea de Esperoct, dar nu a putut fi stabilită nicio corelație cu evenimentele adverse.

#### *Anticorpi anti-PEG*

În cadrul unui studiu clinic, treizeci și șapte de pacienți au avut anticorpi anti-PEG preexistenți înainte de administrarea de Esperoct. Douăzeci dintre cei 37 de pacienți au fost negativi pentru anticorpii anti-PEG după administrarea de Esperoct. Șaptesprezece pacienți au dezvoltat titru scăzut tranzitoriu anticorpi anti-PEG. Nu a putut fi stabilită nicio corelare cu evenimentele adverse.

Din raportarea după punerea pe piață a medicamentului, a fost observată și apariția anticorpilor anti-PEG la momentul schimbării tratamentului la Esperoct. La unii pacienți, anticorpii anti-PEG pot fi asociați cu un nivel mai scăzut al activității VIII, decât cel anticipat.

### Populația pediatrică

Nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește profilul de siguranță între copiii și adulții tratați anterior.

La unii PUP, a fost observată o scădere temporară a RI a factorului VIII în absența inhibitorilor de factor VIII detectabili (vezi pct. 4.4 pentru mai multe detalii).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj asociate administrării de factor VIII recombinant de coagulare.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factor de coagulare sangvină VIII, codul ATC: B02BD02.

## Mecanism de acțiune

Turoctocog alfa pegol este un medicament de tip factor VIII uman recombinant (rFVIII) purificat, cu 40 kDa polietilenglicol (PEG) conjugat la proteină. PEG este atașat de glicanul legat de O din domeniul B trunchiat al rFVIII (turoctocog alfa). Mecanismul de acțiune al turoctocog alfa pegol se bazează pe înlocuirea factorului VIII deficitar sau absent la pacienții cu hemofilie A.

Atunci când turoctocog alfa pegol este activat de trombină la locul leziunii, domeniul B care conține fragmentul PEG și regiunea a3 sunt scindate, generând astfel factorul VIII (rFVIIIa) recombinant activat care este similar structurii factorului VIIIa endogen.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand este alcătuit din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. După injectarea la un pacient cu hemofilie, factorul VIII se leagă de factorul von Willebrand din circulația sangvină a acestuia. Factorul VIII activat acționează drept co-factor pentru factorul IX activat, accelerând transformarea factorului X în factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Trombina transformă apoi fibrinogenul în fibrină, permițând formarea unui tromb hemostatic. Hemofilia A este o tulburare ereditară a coagulării sângelui, legată de cromozomul X al persoanei, asociată unor aberații cromozomiale cauzate de niveluri scăzute ale factorului VIII:C și care provoacă sângerări profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie în urma unor traumatisme accidentale sau asociate intervențiilor chirurgicale. Terapia de substituție a factorului VIII duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de factor VIII, care permite corectarea temporară a deficitului de factor și corectarea tendinței de producere a sângerărilor.

## Eficacitatea clinică în timpul profilaxiei și tratamentul episoadelor hemoragice

Eficacitatea clinică a Esperoct pentru profilaxie și tratamentul hemoragiilor a fost investigată în cadrul a șapte studii clinice prospective, multicentrice. Toți pacienții au avut hemofilie A severă.

De notat, rata anualizată de hemoragii (RAH) nu este comparabilă între diferitele concentrate de factor și diferitele studii clinice.

## Profilaxia la adulți/adolescenți

Eficacitatea Esperoct pentru profilaxia și tratamentul hemoragiilor a fost evaluată în cadrul unui studiu deschis, necontrolat la pacienții adolescenți și adulți cu hemofilie A severă cu vârsta de 12 ani și peste. Efectul profilactic al Esperoct a fost demonstrat cu o administrare de 50 UI per kg greutate corporală la fiecare 4 zile sau fiecare 3-4 zile (de două ori pe săptămână) la 175 pacienți. Rata anualizată de hemoragii (RAH) mediană estimată la adulți și adolescenți cărora li s-a administrat Esperoct a fost de 1,18 (intervalul intercuartil IQR: 0,00; 4,25), unde RAH spontane a fost de 0,00 (IQR: 0,00; 1,82), RAH traumatice a fost de 0,00 (IQR: 0,00; 1,74) și RAH articulare a fost de 0,85 (IQR: 0,00; 2,84). Atunci când s-au inclus imputații (înlocuind datele lipsă pentru pacienții retrași cu o valoare substituită), media RAH estimată pentru toate sângerările a fost de 3,70 (95% ÎI: 2,94; 4,66). Din cei 175 adulți/adolescenți pe profilaxie, 70 (40%) nu au prezentat nicio hemoragie. Consumul mediu anual pentru profilaxie a fost de 4641 UI/kg.

Adulții/adolescenții care au o rată scăzută de hemoragie de 0-2 episoade hemoragice în timpul ultimelor 6 luni și cărora li s-a administrat cel puțin 50 de doze de Esperoct au avut opțiunea de a fi randomizați pentru profilaxie la fiecare 7 zile (75 UI/kg la fiecare 7 zile) sau la fiecare 4 zile (50 UI/kg la fiecare 4 zile). Un total de 55 de pacienți din 120 pacienți eligibili au ales să fie randomizați (17 pentru administrarea la fiecare 4 zile și 38 pentru 75 UI la fiecare 7 zile). RAH pentru pacienți randomizați a fost de 1,77 (0,59; 5,32) pentru tratamentul la fiecare 4 zile și 3,57 (2,13; 6,00) pentru profilaxie, o dată pe săptămână. Nouă dintre acești pacienți s-au reîntors la profilaxie la fiecare 4 zile în timpul fazei randomizate a studiului. În general, incluzând toate părțile cu extensie, 31 din 61 de pacienți în profilaxie la fiecare 7 zile au revenit la tratament la fiecare 4 zile.

#### Profilaxia la pacienți tratați anterior (PTP) (sub 12 ani)

Eficacitatea și siguranța Esperoct pentru tratamentul profilactic și tratamentul la cerere al episoadelor hemoragice au fost evaluate în cadrul unui studiu deschis, pe un singur braț, necontrolat care a inclus 68 de copii cu vârsta sub 12 ani cu hemofilia A severă. Efectul profilactic al Esperoct a fost demonstrat cu o doză medie profilactică de 64,7 UI per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână. Rata anualizată de hemoragii (RAH) mediană și RAH medie estimată la copiii cu vârsta sub 12 ani cărora li s-a administrat Esperoct de două ori pe săptămână au fost de 1,95 și, respectiv, 2,13 (95% ÎI: 1,48; 3,06), unde RAH spontane a fost de 0,00 și, respectiv, 0,58 (95% ÎI: 0,24; 1,40), RAH traumatică a fost de 0,00 și, respectiv, 1,52 (95% ÎI: 1,07; 2,17) și RAH articulare a fost de 0,00 și, respectiv, 1,03 (95% ÎI: 0,59; 1,81). Din cei 68 de copii cu vârsta sub 12 ani cărora li s-a administrat tratament profilactic, 29 (42,6%) nu au prezentat nicio sângerare. Consumul mediu anual pentru profilaxie a fost de 6475 UI/kg.

Datorită duratei lungi a studiului, mai mulți pacienți au schimbat grupa de vârstă la care au fost înrolați inițial: cei < 6 ani au intrat de asemenea în grupa de vârstă 6-11 ani, iar unii din grupa de vârstă 6-11 ani au urcat în grupa de vârstă pentru adolescenți. Principalele rezultate ale eficacității la pacienții cu vârsta < 12 ani, separat de faza principală și cea de extensie, sunt rezumate în tabelul 4.

**Tabelul 4: Rata anualizată a hemoragiilor (RAH) în studiul efectuat la copii și adolescenți PTP pe grupe de vârstă actualizate (faza principală și de extensie) – set complet de analiză**

	<b>Faza principală</b>		<b>Faza de extensie</b>	
<b>Vârsta pacientului*</b>	<b>0-5 ani N=34</b>	<b>6-11 ani N=34</b>	<b>0-5 ani N=27</b>	<b>6-11 ani N=53</b>
<b>Numărul episoadelor de sângerare</b>	30	32	41	134
<b>Durata medie a tratamentului (ani)</b>	0,46	0,51	4,79	4,86
<b>RAH totală</b>				
Valoarea medie estimată a distribuției Poisson (95%ÎI)	1,94 (1,12; 3,36)	1,84 (1,08; 3,13)	0,32 (0,15; 0,66)	0,52 (0,35; 0,78)
Valoarea mediană (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)

\*Unii pacienți au contribuit cu date în ambele grupe de vârstă.

#### Profilaxia la pacienți netratați anterior (PUP) (cu vârsta sub 6 ani)

Utilizarea Esperoct la copii cu vârsta sub 12 ani nu este indicată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea pediatrică).

Eficacitatea și siguranța Esperoct au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multinațional, nerandomizat, deschis. Pre-profilaxia (tratament opțional la cerere pentru episoade de sângerare și/sau dozare de 60 UI/kg la intervale mai mari de o săptămână până când subiectul a atins 20 de zile de expunere la tratament (ZE) sau a împlinit vârsta de 24 de luni) și tratamentul profilactic de sângerări, au fost evaluate pe 81 de pacienți netratați anterior (PUP), cu vârsta sub 6 ani, cu hemofilia A severă. Din totalul de 81 de pacienți, 55 de pacienți au primit inițial tratament pre-profilactic, apoi 42 dintre aceștia au schimbat tratamentul cu unul profilactic. În total, 69 de pacienți au primit tratament profilactic, cu o doză medie profilactică de 68,9 UI per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână.

Efectul profilactic al Esperoct la pacienții netratați anterior (PUP) cu vârsta sub 6 ani, cu hemofilia A severă a fost demonstrat de o rata anualizată de hemoragii (RAH) mediană și de o RAH medie estimată având valori de 1,35 respectiv, 1,76 (ÎI 95%: 1,26; 2,46).

Consumul mediu anual pentru cei 69 de pacienți netratați anterior (PUP) aflați sub tratament profilactic a fost de 5395 UI/kg.  
Principalele rezultate de eficacitate a profilaxiei la PUP, separat de faza principală și extensie, sunt rezumate în tabelul 5.

**Tabelul 5: Rata anualizată a hemoragiilor (RAH) în studiul efectuat la copii și adolescenți PUP (faza principală și faza de extensie) – set complet de analiză**

	<b>Faza principală N=69</b>	<b>Faza de extensie N=55</b>
<b>Numărul episoadelor de sângerare</b>	<b>124</b>	<b>223</b>
<b>Durata medie a tratamentului (ani)</b>	0,60	2,83
<b>RAH total</b>		
Valoarea medie estimată a distribuției Poisson (Î 95%)	2,98 (2,16; 4,10)	1,43 (0,98; 2,10)
Valoarea mediană (IQR)	2,49 (0,00; 5,22)	0,73 (0,00; 2,57)

În cadrul studiului, un total de 56 de reacții adverse la 43 din 81 de pacienți și un total de 80 de evenimente adverse serioase la 48 de pacienți au fost raportate după expuneri la Esperoct.

La 31 din 59 de pacienții netratați anterior (PUP) fără inhibitori, s-a observat o scădere temporară, după expuneri la Esperoct. Au fost 17 pacienți netratați anterior (PUP) la care s-au înregistrat scăderi consecutive ale valorilor RI (recuperări incrementale), toți acești subiecți având anticorpi IgG anti-PEG. O corelație între creșterea titrurilor anticorpilor anti-PEG și valorile scăzute ale RI (recuperări incrementale) nu poate fi exclusă.

#### Eficacitatea clinică a Esperoct în tratamentul episoadelor hemoragice și în timpul tratamentului la cerere

Eficacitatea Esperoct în tratamentul episoadelor hemoragice a fost demonstrat la toate categoriile de vârstă la PTP. Marea majoritate a hemoragiilor tratate cu Esperoct au avut severitate ușoară/moderată. Rata generală de succes a hemostazei pentru tratamentul hemoragiilor la PTP a fost de 84,4%. Ratele de succes ale hemostazei pe grupe de vârstă la PTP au fost de 89,4% (0–5 ani), 82,6% (6–11 ani), 78,9% (12–17 ani) și respectiv 84,9% ( $\geq 18$  ani); și 94,2% din toate episoadele de sângerare au fost rezolvate cu 1-2 tratamente injectabile.

Eficacitatea Esperoct în tratamentul episoadelor hemoragice a fost demonstrată la PUP cu vârsta  $< 6$  ani. Rata generală de succes a hemostazei a fost de 91,9%; din episoadele de sângerare tratate cu succes 93,3% au fost rezolvate prin 1-2 tratamente injectabile.

În cadrul studiului pivot, 12 pacienți cu vârsta peste 18 ani au ales să rămână mai departe pe tratament la cerere. La acești pacienți, 1270 hemoragii au fost tratate cu o doză de tratament medie de 37,5 UI/kg (20–75 UI/kg). Din totalul episoadelor de sângerare, 97% au fost tratate eficient cu 1-2 injecții de Esperoct.

#### Eficacitatea clinică a Esperoct în timpul intervențiilor chirurgicale

Efectul hemostatic al Esperoct în intervenții chirurgicale a fost evaluat în patru studii clinice; dintre acestea un studiu a vizat intervențiile chirurgicale.

În studiul care a vizat intervențiile chirurgicale au fost efectuate 49 de intervenții chirurgicale majore la 35 de pacienți adolescenți și adulți tratați anterior. În ziua intervenției chirurgicale, pacienții au primit o doză medie înainte de operație de 55,7 UI/kg (interval: 27,2-86,2 UI/kg), iar doza medie postoperatorie a fost de 30,7 UI/kg (interval: 10,1-58,8 UI/kg). Rata generală de succes a Esperoct în hemostaza din intervențiile chirurgicale majore a fost de 95,9%, eficacitatea hemostazei fiind evaluată ca excelentă sau bună în 47 din cele 49 de intervenții chirurgicale majore efectuate.

În două studii care au inclus copii tratați anterior (cu vârsta < 12 ani), 24 de pacienți au avut 46 de intervenții chirurgicale, dintre care o singură intervenție chirurgicală a fost clasificată ca majoră, cu un răspuns hemostatic de succes. Intervențiile chirurgicale minore la acești pacienți au fost fără complicații, deși eficacitatea hemostazei și nivelurile FVIII nu au fost monitorizate în timpul acestor intervenții chirurgicale. Pentru 26 de copii netratați anterior (cu vârsta < 6 ani) în studiul cu PUP, a fost raportat un efect hemostatic de succes pentru toate cele 4 intervenții chirurgicale majore și 25 din cele 30 de intervenții chirurgicale minore. Esperoct a fost administrat pe baza deciziei investigatorilor, în conformitate cu recomandările de dozare.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

În total, s-au evaluat 129 de profiluri farmacocinetice (FC) cu doză unică de Esperoct la 86 de pacienți (inclusiv 24 copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 ani).

Toate studiile de farmacocinetică cu Esperoct au fost efectuate la pacienți cu hemofilie A severă tratați anterior (factor VIII  $\leq 1\%$ ). Pacienților li s-a administrat o doză unică de 50 UI/kg și probele de sânge au fost recoltate înainte de administrare și în mai multe momente cu până la 96 de ore de la administrare.

Timpul de înjumătățire al Esperoct a fost de 1,6 ori mai mare comparativ cu medicamentele cu factor VIII non-pegilat la adulți.

### Parametri farmacocinetici

Un total de 108 profiluri farmacocinetice ai unei doze unice de 50 UI/kg Esperoct au fost evaluate la 69 de pacienți. Parametrii farmacocinetici ai dozei unice sunt comparabili între copiii mici (între 0 și sub 6 ani) și copiii mai mari (între 6 și sub 12 ani) și între adolescenți (între 12 și 17 ani) și adulți (18 ani și peste).

Așa cum era de așteptat, recuperarea crescătoare a fost mai redusă în timp ce clearance-ul ajustat al greutății corporale a fost mai mare la copii comparativ cu adulți și adolescenți. În general, a existat o tendință de recuperare crescătoare tot mai mare și un clearance descrescător (ml/h/kg) odată cu vârsta. Aceasta corespunde unui volum mai mare al distribuiri pe kilogram din greutatea corporală la copii comparativ cu adulți (tabelul 6).

Parametrii farmacocinetici ai unei singure doze, determinați după 28 de săptămâni de tratament profilactic cu Esperoct, au fost consecvenți cu parametrii farmacocinetici inițiali.

Parametrii farmacocinetici cu doză unică de Esperoct sunt enumerați în tabelul 6.

**Tabelul 6 Parametrii farmacocinetici ai unei doze unice de Esperoct 50 UI/kg la PTP după vârstă, folosind testul cromogenic (medie geometrică [CV%])**

Parametru FC N=Nr. de pacienți	0 și sub 6 ani (N=13)	6 și sub 12 ani (N=11)	12 și sub 18 ani (N=3)	18 ani și peste (N=42)
Număr de profiluri	13	11	5	79
RC (UI/dl) per (UI/kg) <sup>a</sup>	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Activitatea maximă a factorului VIII (UI/dl) <sup>a</sup>	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t <sub>1/2</sub> (ore)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC <sub>inf</sub> (UI*oră/dl)	2147 (47)	2503 (42)	3100 (44)	3686 (35)
CL (ml/oră/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)

Parametru FC N=Nr. de pacienți	0 și sub 6 ani (N=13)	6 și sub 12 ani (N=11)	12 și sub 18 ani (N=3)	18 ani și peste (N=42)
TMP (ore)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) <sup>b</sup>

Abrevieri: AUC = zona conform profilului temporal al activității factorului VIII;  $t_{1/2}$  = timp de înjumătățire; TMP = timpul mediu de persistență; CL = clearance; Vss = volum de distribuție la starea de echilibru; RC = recuperare crescătoare.

<sup>a</sup> Recuperarea crescătoare și factorul VIII au fost evaluate la 30 min. după administrare la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste și la 60 de min. după administrare (prima probă) la copiii cu vârsta sub 12 ani.

<sup>b</sup> Calcul bazat pe 67 de profiluri.

În studiul PUP la populația pediatrică, RI a fost evaluată la 46 de pacienți cu vârsta sub 6 ani după prima administrare, cu o medie geometrică (CV%) de 1,76 (34) [UI/dl]/[UI/kg]. La 17 din 59 de PUP fără inhibitori, măsurători consecutive (adică 2 sau mai multe) ale scăderii temporare a RI au avut loc în interval de 5 până la 10 DE (a se vedea pct. 4.4 pentru mai multe detalii).

Media minimelor pentru activitatea FVIII la PTP și PUP pe grupe de vârstă este rezumată în tabelul 7.

**Tabelul 7 Media minimelor estimată pentru activitatea FVIII la PTP și PUP pe grupe de vârstă**

varsta		PTP 60 UI/kg Esperoct profilactic de două ori pe săptămână		PTP 50 UI/kg Esperoct profilactic o dată la 4 zile		PUP 60 UI/kg Esperoct profilactic de două ori pe săptămână
Activitatea minimă a FVIII						
Grupe de vârstă la momentul inițial	0-5 ani	6-11 ani	12-17 ani	≥ 18 ani	0-5 ani	
Numărul de pacienți incluși în analiză	31	34	23	143	81	
Numărul de valori minime incluse în analiză	144	161	112	722	355	
Numărul de valori minime sub LLOQ	62	43	16	107	128 <sup>a</sup>	
Rezultate din modelul mixt <sup>b</sup> :						
Media minimelor activității FVIII (UI/dl)	1,2	2,0	2,7	3,0	1,5	
95% Î	0,8; 1,6	1,5; 2,7	1,8; 4,0	2,6; 3,5	1,1; 1,9	

Abrevieri: LLOQ = limita inferioară de cuantificare

<sup>a</sup> Activitățile plasmatice sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) de 0,009 UI/ml sunt setate la jumătate din LLOQ (0,0045 UI/ml).

<sup>b</sup> Model mixt al activităților FVIII din plasmă transformate în funcție logaritmică, cu grupa de vârstă utilizate ca indicator al efectului fix și pacientul utilizat ca indicator al efectului aleator. Se face modelare separată pentru fiecare tratament profilactic (adică pentru fiecare frecvență de dozare). Nivelul valorii minime este prezentat retro-transformat la scara naturală.

În analize sunt incluse numai măsurătorile pre-doză colectate la starea de echilibru pentru tratamentul profilactic stabilit.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Clorură de sodiu  
L-Histidină  
Sucroză (E 473)  
Polisorbat 80 (E 433)  
L-Metionină  
Clorură de calciu dihidrat  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E 524)  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (E 507)

#### Solvenți

Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau reconstituit cu soluții injectabile, altele decât solventul de clorură de sodiu furnizat.

Medicamentul reconstituit nu trebuie administrat în același tub sau recipient cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Înainte de deschiderea flaconului (înainte de reconstituire):

3 ani când se păstrează la frigider (2°C – 8°C).

Pe durata perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat:

- la temperatura camerei ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 1 an.
- sau**
- la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $> 30^{\circ}\text{C}$  până la  $40^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 3 luni.

Medicamentul nu trebuie reintrodus în frigider după ce l-ați scos de la frigider.

Notați în spațiul prevăzut pe cutie data de la care începe păstrarea medicamentului în afara frigiderului și temperatura de păstrare a medicamentului.

#### După reconstituire (500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI)

Stabilitatea chimică și fizică după reconstituire au fost demonstrate pentru:

- un interval de 24 de ore în condițiile păstrării la frigider (2°C – 8°C) sau
- un interval de 4 ore la temperaturi  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  sau
- un interval de 1 oră la temperaturi cuprinse între  $> 30^{\circ}\text{C}$  și  $40^{\circ}\text{C}$ , numai dacă medicamentul a fost păstrat la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $> 30^{\circ}\text{C}$  până la  $40^{\circ}\text{C}$ ) înainte de reconstituire pentru nu mai mult de 3 luni.

#### După reconstituire (4000 UI, 5000 UI)

Stabilitatea chimică și fizică după reconstituire au fost demonstrate pentru:

- un interval de 24 de ore în condițiile păstrării la frigider (2 °C – 8 °C ) sau

- un interval de 4 ore la temperaturi  $\leq 30^{\circ}\text{C}$

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de păstrare după reconstituire și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească perioada menționată mai sus, cu excepția cazurilor în care reconstituirea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

Soluția reconstituită trebuie păstrată în flacon.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Se aplică în cazul concentrațiilor: 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI

Pentru condițiile de păstrare la temperatura camerei ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$  sau până la  $40^{\circ}\text{C}$ ) și condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

Se aplică în cazul concentrațiilor: 4000 UI și 5000 UI

Pentru condițiile de păstrare la temperatura camerei ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) și condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiecare pachet de Esperoct conține:

- 1 flacon de sticlă (tip I) cu pulbere închis cu un dop de cauciuc clorobutil și un sigiliu de aluminiu cu un capac de fixare din plastic
- 1 adaptor steril pentru flacon pentru reconstituire
- 1 seringă preumplută cu 4 ml de solvent prevăzută cu opritor (polipropilenă), un piston de cauciuc (bromobutil) și un capac cu vârf din cauciuc (bromobutil)
- 1 tijă pentru piston (polipropilenă).

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Esperoct se administrează intravenos după ce pulberea este reconstituită folosind solventul din seringă. După reconstituire, soluția are un aspect limpede și incolor, fără particule vizibile. Înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie examinat vizual pentru a observa prezența unor particule și modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră. Nu se vor utiliza soluțiile cu aspect tulbure sau care prezintă depuneri de particule.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, consultați prospectul.

Viteza de administrare trebuie să fie determinată în funcție de nivelul de confort al pacientului, timp de aproximativ 2 minute.

Este necesar un set de administrare în perfuzie (ac-fluture cu tubulatură), tamponi cu alcool sterile, tifon și plasturi. Aceste materiale nu sunt incluse în ambalajul Esperoct.

Se va respecta întotdeauna tehnica aseptică.

#### **Eliminare**

După injectare, eliminați în condiții de siguranță seringă cu setul de perfuzare și flaconul cu adaptorul pentru flacon.



Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 Iunie 2019  
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței active biologice

Novo Nordisk US Bio Production Inc.  
9 Technology Drive  
West Lebanon  
New Hampshire  
03784  
Statele Unite

Numele și adresa fabricantului responsabil cu eliberarea seriilor

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa 1; Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS-uri)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c aliniatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al Autorizației de Punere pe Piață și orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- Oricând este modificat sistemul de management al riscului, în special ca urmare a primirii unor informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

- **Obligația de a efectua măsuri post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în termenul indicat, următoarele măsuri:

Descriere	Termen limită
Studiu de siguranță post-autorizare (PASS): Pentru a investiga efectele potențiale ale acumulării PEG în plexul coroid al creierului și al altor țesuturi/ organe, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu de siguranță post-autorizare în conformitate cu un protocol convenit.	31/12/2027

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Esperoct 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa pegol  
(factor uman de coagulare VIII pegilat (ADNr))

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Pulbere: turoctocog alfa pegol 500 UI (aproximativ 125 UI/ml după reconstituire),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****Pulbere:**

clorură de sodiu, L-histidină, sucroză, polisorbit 80, L-metionină, clorură de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă pentru piston și 1 adaptor pentru flacon

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după reconstituire

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe durata perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat

- la temperatura camerei ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 1 an **sau**
- la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $> 30^{\circ}\text{C}$ - $40^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 3 luni.

Data scoaterii din frigider: \_\_\_\_\_ Păstrat la  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  ☐ sau la  $> 30^{\circ}\text{C}$ - $40^{\circ}\text{C}$  ☐

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1374/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Esperoct 500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic



<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Esperoct 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
turoctocog alfa pegol  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

500 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

Novo Nordisk A/S

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Esperoct 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa pegol  
(factor uman de coagulare VIII pegilat (ADNr))

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Pulbere: turoctocog alfa pegol 1000 UI (aproximativ 250 UI/ml după reconstituire),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****Pulbere:**

clorură de sodiu, L-histidină, sucroză, polisorbit 80, L-metionină, clorură de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă pentru piston și 1 adaptor pentru flacon

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după reconstituire

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe durata perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat

- la temperatura camerei ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 1 an **sau**
- la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $>30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 3 luni.

Data scoaterii din frigider: \_\_\_\_\_ Păstrat la  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  ☐ sau la  $>30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$  ☐

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1374/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Esperoct 1000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Esperoct 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
turoctocog alfa pegol  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1000 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

Novo Nordisk A/S

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Esperoct 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa pegol  
(factor uman de coagulare VIII pegilat (ADNr))

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Pulbere: turoctocog alfa pegol 1500 UI (aproximativ 375 UI/ml după reconstituire),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****Pulbere:**

clorură de sodiu, L-histidină, sucroză, polisorbit 80, L-metionină, clorură de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă pentru piston și 1 adaptor pentru flacon

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după reconstituire

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe durata perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat

- la temperatura camerei ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 1 an **sau**
- la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 3 luni.

Data scoaterii din frigider: \_\_\_\_\_ Păstrat la  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  ☐ sau la  $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$  ☐

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1374/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Esperoct 1500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic



<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Esperoct 1500 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
turoctocog alfa pegol  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1500 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

Novo Nordisk A/S

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Esperoct 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa pegol  
(factor uman de coagulare VIII pegilat (ADNr))

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Pulbere: turoctocog alfa pegol 2000 UI (aproximativ 500 UI/ml după reconstituire),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****Pulbere:**

clorură de sodiu, L-histidină, sucroză, polisorbit 80, L-metionină, clorură de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă pentru piston și 1 adaptor pentru flacon

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după reconstituire

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe durata perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat

- la temperatura camerei ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 1 an **sau**
- la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 3 luni.

Data scoaterii din frigider: \_\_\_\_\_ Păstrat la  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  ☐ sau la  $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$  ☐

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1374/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Esperoct 2000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Esperoct 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
turoctocog alfa pegol  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2000 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

Novo Nordisk A/S

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Esperoct 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa pegol  
(factor uman de coagulare VIII pegilat (ADNr))

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Pulbere: turoctocog alfa pegol 3000 UI (aproximativ 750 UI/ml după reconstituire),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****Pulbere:**

clorură de sodiu, L-histidină, sucroză, polisorbit 80, L-metionină, clorură de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă pentru piston și 1 adaptor pentru flacon

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după reconstituire

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe durata perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat

- la temperatura camerei ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 1 an **sau**
- la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 3 luni.

Data scoaterii din frigider: \_\_\_\_\_ Păstrat la  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  ☐ sau la  $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$  ☐

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1374/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Esperoct 3000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic



<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Esperoct 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
turoctocog alfa pegol  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

3000 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

Novo Nordisk A/S

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Esperoct 4000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa pegol  
(factor uman de coagulare VIII pegilat (ADNr))

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Pulbere: turoctocog alfa pegol 4000 UI (aproximativ 1000 UI/ml după reconstituire),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****Pulbere:**

clorură de sodiu, L-histidină, sucroză, polisorbit 80, L-metionină, clorură de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă pentru piston și 1 adaptor pentru flacon

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după reconstituire

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe durata perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat

- la temperatura camerei ( $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 1 an **sau**
- la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $>30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 3 luni.

Data scoaterii din frigider: \_\_\_\_\_ Păstrat la  $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$  ☐ sau la  $>30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$  ☐

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1374/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Esperoct 4000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Esperoct 4000 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
turoctocog alfa pegol  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

4000 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

Novo Nordisk A/S

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Esperoct 5000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa pegol  
(factor uman de coagulare VIII pegilat (ADNr))

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Pulbere: turoctocog alfa pegol 5000 UI (aproximativ 1250 UI/ml după reconstituire),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****Pulbere:**

clorură de sodiu, L-histidină, sucroză, polisorbit 80, L-metionină, clorură de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă pentru piston și 1 adaptor pentru flacon

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după reconstituire

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe durata perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat

- la temperatura camerei ( $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 1 an **sau**
- la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $>30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă de maxim 3 luni.

Data scoaterii din frigider: \_\_\_\_\_ Păstrat la  $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$  ☐ sau la  $>30\text{ }^{\circ}\text{C} - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$  ☐

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1374/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Esperoct 5000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic



<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Esperoct 5000 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
turoctocog alfa pegol  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5000 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

Novo Nordisk A/S

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGA PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru Esperoct

Clorură de sodiu 9 mg/ml

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

4 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Novo Nordisk A/S

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Esperoct 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**Esperoct 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**Esperoct 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**Esperoct 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**Esperoct 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**Esperoct 4000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**Esperoct 5000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

turoctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII uman pegilat (ADN recombinant))

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, pentru că acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Esperoct și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Esperoct
3. Cum să utilizați Esperoct
4. Reacții adverse posibile
5. Cum să păstrați Esperoct
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### 1. Ce este Esperoct și pentru ce se utilizează

#### Ce este Esperoct

Esperoct conține substanța activă turoctocog alfa pegol și este un medicament care conține factorul VIII de coagulare recombinant cu acțiune de lungă durată. Factorul VIII este o proteină care se află în sânge și care ajută la prevenirea și oprirea sângerării.

#### Pentru ce se utilizează Esperoct

Esperoct este utilizat pentru tratarea și prevenirea hemoragiilor la pacienți din toate grupele de vârstă, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

La persoanele cu hemofilie A, factorul VIII lipsește sau nu funcționează corespunzător. Esperoct înlocuiește acest defect sau lipsa factorului VIII și ajută la formarea cheagului de sânge la locul sângerării.

### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Esperoct

#### Nu utilizați Esperoct

- dacă sunteți alergic la turoctocog alfa pegol sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6)

- dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Nu utilizați Esperoct dacă oricare dintre situațiile descrise mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

### **Atenționări și precauții**

#### **Utilizarea anterioară a medicamentului care conține factor VIII**

În cazul în care ați utilizat medicamente care conțin factor VIII, și în mod special dacă ați dezvoltat inhibitori (anticorpi) împotriva medicamentului, spuneți acest lucru medicului dumneavoastră, pentru că există riscul să se întâmple din nou.

#### **Reacții alergice**

Există un risc să dezvoltați o reacție alergică severă și care apare subit (de exemplu, reacție anafilactică) la Esperoct.

Opriti injectarea și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unei unități de urgențe medicale dacă aveți semnele unei reacții alergice. Aceste semne includ: erupție trecătoare pe piele, blânde, vezicule, senzație de mâncărime pe zone întinse ale pielii, înroșirea și/sau tumefierea buzelor, limbii, feței sau mâinilor, dificultăți la înghițire sau de respirație, respirație șuierătoare, senzație de apăsare în piept, piele palidă și rece, bătăi rapide ale inimii, amețeli, dureri de cap, greață și vărsături.

#### **Dezvoltarea „inhibitorilor factorului VIII” (anticorpi)**

Inhibitorii (anticorpii) se pot dezvolta în timpul tratamentului cu orice medicament care conține factorul VIII

- Acești inhibitori, în special la niveluri ridicate, opresc funcționarea corespunzătoare a tratamentului
- Veți fi monitorizat cu atenție pentru dezvoltarea acestor inhibitori
- Dacă sângerarea dumneavoastră nu este controlată cu Esperoct, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră
- Nu creșteți doza totală de Esperoct pentru a vă controla sângerarea fără a discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

#### **Probleme cauzate de cateter**

Dacă aveți montat un cateter prin care medicamentele pot fi injectate în sânge (dispozitiv venos de acces central) este posibil să dezvoltați infecții sau cheaguri de sânge la nivelul locului de implantare al cateterului.

#### **Boală cardiacă**

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă aveți o boală cardiacă sau sunteți expus riscului de a suferi de boli cardiace.

#### **Esperoct împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alt medicament.

#### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări, înainte de lua acest medicament.

#### **Efecte asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje**

Esperoct nu influențează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **Scăderea activității factorului VIII la pacienți fără tratament anterior**

O activitate scăzută a factorului VIII poate apărea la începutul tratamentului. Dacă sângerarea nu este controlată cu Esperoct, discutați imediat cu medicul curant.

### **Scăderea activității factorului VIII la pacienții tratați anterior**

O scădere a activității factorului VIII poate apărea la începutul tratamentului dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă sângerarea nu vă este controlată cu doza dumneavoastră uzuală de Esperoct.

### **Esperoct conține sodiu**

Acest medicament conține 30,5 mg sodiu (componenta principală în sarea de masă/sarea pentru gătit) per flacon reconstituit. Acesta este echivalent cu 1,5% din aportul alimentar zilnic maxim recomandat de sodiu la adult.

## **3. Cum să utilizați Esperoct**

Tratamentul cu Esperoct va fi inițiat de către un medic care are experiență în îngrijirea persoanelor cu hemofilie A.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur cum trebuie să utilizați Esperoct.

### **Cum se administrează Esperoct**

Esperoct se administrează pe cale injectabilă într-o venă (intravenos), vezi „Instrucțiuni de utilizare a Esperoct” pentru mai multe informații.

### **Cât se utilizează**

Medicul dumneavoastră va calcula doza pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de greutatea dumneavoastră corporală și dacă se utilizează pentru a preveni sau pentru a trata o sângerare.

### **Pentru a preveni sângerarea**

Pentru copii (cu vârsta sub 12 ani), doza recomandată este de 65 UI de Esperoct per kg greutate corporală de două ori pe săptămână. Medicul dumneavoastră poate alege o altă doză sau cât de des trebuie administrate injecțiile, în funcție de nevoia dumneavoastră.

Pentru adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste), doza recomandată este de 50 UI de Esperoct per kg greutate corporală la fiecare 4 zile. Medicul dumneavoastră va decide altă doză sau cât de des ar trebui administrate injecțiile, în funcție de necesarul dumneavoastră.

### **Pentru a trata hemoragia**

Doza de Esperoct este calculată în funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de concentrația de factor VIII care trebuie atinsă. Valoarea țintă de factor VIII va depinde de severitatea și localizarea sângerării. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă sângerarea nu vă este controlată cu doza dumneavoastră uzuală de Esperoct.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Pentru copii (cu vârsta sub 12 ani), doza recomandată este de 65 UI de Esperoct per kg greutate corporală de două ori pe săptămână. Adolescenții (12 ani și peste) pot utiliza aceeași doză ca și adulții.

### **Dacă utilizați mai mult Esperoct decât trebuie**

Dacă utilizați mai mult Esperoct decât trebuie, contactați imediat medicul dumneavoastră.

Utilizați întotdeauna Esperoct exact așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră. Pentru mai multe informații, consultați „Dezvoltarea „inhibitorilor factorului VIII” (anticorpi)” de la pct. 2.

### **Dacă uitați să utilizați Esperoct**

Dacă uitați să luați o doză, injectați doza omisă imediat ce vă amintiți. Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Efectuați injecția următoare conform planificării și continuați conform recomandării medicului dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **Dacă încetați să utilizați Esperoct**

Nu opriți utilizarea Esperoct fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă ați oprit administrarea Esperoct este posibil să nu mai fiți protejat de sângerări sau sângerarea actuală să nu se oprească. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții alergice (hipersensibilitate)**

Opriți imediat injectarea dacă dezvoltăți reacții alergice severe și bruște (reacții anafilactice). Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau unei unități de urgențe medicale dacă aveți semnele unei reacții alergice, cum ar fi:

- dificultăți la înghițire sau de respirație
- respirație șuierătoare
- senzație de apăsare în piept
- înroșirea și/sau umflarea buzelor, limbii, feței sau mâinilor
- erupție trecătoare pe piele, blânde, vezicule, senzație de mâncărime
- piele palidă și rece, bătăi rapide ale inimii sau amețeli (tensiune arterială mică)
- dureri de cap, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături).

### **Dezvoltarea „inhibitorilor factorului VIII” (anticorpi)**

Dacă ați fost supus în trecut timp de peste 150 de zile unui tratament cu factor VIII, se pot dezvolta inhibitori (anticorpi) (pot afecta până la 1 persoană din 100). Dacă se întâmplă acest lucru, este posibil ca medicamentul să nu mai funcționeze corespunzător și s-ar putea să experimentați sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Consultați „Dezvoltarea „inhibitorilor VIII” (anticorpi)” de la pct. 2.

## **Următoarele reacții adverse au fost observate la administrarea Esperoct**

### **Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- apariția inhibitorilor factorului VIII (anticorpi) la pacienții netratați anterior cu factor VIII.

### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- reacții pe piele la nivelul locului de administrare
- senzație de mâncărime (prurit)
- roșeață a pielii (eritem)
- erupție trecătoare pe piele.

### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)**

- reacții alergice (hipersensibilitate). Acestea pot deveni severe și vă pot pune viața în pericol, consultați „Reacții alergice (hipersensibilitate)” de mai sus pentru mai multe informații
- inhibitori ai factorului VIII (anticorpi) la pacienții tratați anterior cu factor VIII.

### **Alte posibile reacții adverse (frecvență necunoscută)**

Scăderea activității factorului VIII în absența inhibitorilor de factor VIII.

Un răspuns temporar al sistemului dumneavoastră imunitar poate apărea la începutul tratamentului astfel încât medicamentul poate să funcționeze mai puțin bine.



## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare** descris în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum să păstrați Esperoct

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe flacon și pe seringă preumplută, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

### Înainte de reconstituire (înainte ca pulberea să fie amestecată cu solventul):

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Esperoct poate fi păstrat

- la temperatura camerei ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 1 an în cadrul perioadei de valabilitate a medicamentului **sau**
- la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $> 30^{\circ}\text{C}$  până la  $40^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 3 luni în cadrul perioadei de valabilitate a medicamentului.

Când începeți să păstrați Esperoct în afara frigiderului, notați în spațiul prevăzut pe cutie data și temperatura de păstrare a medicamentului. Odată ce ați scos medicamentul din frigider pentru păstrare, nu trebuie să îl reintroduceți în frigider. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### După reconstituire (după ce pulberea a fost amestecată cu solventul – 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI):

Odată reconstituit, Esperoct trebuie utilizat imediat. Dacă nu puteți utiliza imediat soluția reconstituită, aceasta trebuie utilizată în

- următoarele 24 de ore, în condițiile păstrării la frigider (2 °C – 8 °C) **sau**
- următoarele 4 ore, în condițiile păstrării la  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  **sau**
- 1 oră, în condițiile păstrării la temperaturi cuprinse între  $> 30^{\circ}\text{C}$  și  $40^{\circ}\text{C}$ , numai dacă medicamentul a fost păstrat la temperaturi mai mari decât temperatura camerei ( $> 30^{\circ}\text{C}$  până la  $40^{\circ}\text{C}$ ) pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 3 luni.

### După reconstituire (după ce pulberea a fost amestecată cu solventul – 4000 UI, 5000 UI):

Stabilitatea chimică și fizică după reconstituire au fost demonstrate pentru:

- un interval de 24 de ore, în condițiile păstrării la frigider (2 °C – 8 °C) sau
- un interval de 4 ore, în condițiile păstrării la temperaturi  $\leq 30^{\circ}\text{C}$

Pulberea din flacon este o pulbere de culoare albă sau aproape albă. Nu utilizați pulberea în cazul în care culoarea este modificată.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția reconstituită dacă observați particule sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Esperoct**

- Substanța activă este turoctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII uman pegilat (ADN recombinant)). Fiecare flacon de Esperoct conține o cantitate nominală de 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 sau 5000 UI turoctocog alfa pegol.
- Celelalte componente sunt L-histidină, zahăr, polisorbit 80, clorură de sodiu, L-metionină, clorură de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu și acid clorhidric.
- Ingredientele din solvent sunt soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și apă pentru preparate injectabile.
- Vezi pct. 2 „Esperoct conține sodiu”.

După reconstituirea cu solventul furnizat (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluția pregătită pentru injectare conține 125, 250, 375, 500, 750, 1000 sau, respectiv 1250 UI turoctocog alfa pegol per ml (în funcție de concentrația de turoctocog alfa pegol, adică 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 sau 5000 UI).

### **Cum arată Esperoct și conținutul ambalajului**

Esperoct este disponibil în cutii care conțin 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI, 4000 UI sau 5000 UI. Fiecare cutie de Esperoct conține un flacon cu pulbere albă până la aproape albă, o seringă de 4 ml preumplută cu un solvent limpede și incolor, o tijă pentru piston și un adaptor pentru flacon.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danemarca

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **Instrucțiuni de utilizare a Esperoct**

**Citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de a utiliza Esperoct.**

Esperoct este disponibil sub formă de pulbere. Înaintea injectării (administrării), acesta trebuie reconstituit cu solventul aflat în seringă. Solventul este clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție injectabilă. Medicamentul reconstituit trebuie injectat în vena dumneavoastră (injecție intravenoasă (i.v.)) Conținutul acestui ambalaj este conceput pentru reconstituirea și injectarea Esperoct.

Veți avea nevoie și de:

- un set de administrare în perfuzie (ac-fluture cu tubulatură)
- tampoane sterile cu alcool
- tampoane de tifon și plasturi.

Aceste materiale nu sunt incluse în ambalajul Esperoct.

**Nu folosiți echipamentul fără o pregătire corespunzătoare din partea medicului dumneavoastră sau a asistentei medicale.**

**Spălați-vă întotdeauna pe mâini și asigurați-vă că zona din jurul dumneavoastră este curată.**

Când pregătiți și injectați medicamentul direct într-o venă, este important să **folosiți o tehnică aseptică (curată și fără germeni)**. O tehnică incorectă poate introduce germeni care vă pot infecta sângele.

**Nu deschideți ambalajul până nu sunteți pregătit să îl folosiți.**

**Nu utilizați echipamentul dacă acesta a fost scăpat pe jos sau este deteriorat.** În locul acestuia, folosiți un produs nou.

**Nu utilizați echipamentul dacă acesta este expirat.** În locul acestuia, folosiți un produs nou. Data de expirare este tipărită pe ambalajul secundar, pe flacon, pe adaptorul de flacon și pe seringă preumplută.

**Nu utilizați echipamentul dacă suspectați că acesta este contaminat.** În locul acestuia, folosiți un produs nou.

**Nu aruncați niciunul dintre aceste elemente decât după ce ați injectat soluția reconstituită.**

**Echipamentul este de unică folosință.**

### **Conținut**

Cutia conține:

- 1 flacon cu pulbere de Esperoct
- 1 adaptor pentru flacon
- 1 seringă preumplută cu solvent
- 1 tijă pentru piston (situată sub seringă)

## Prezentare generală

### Flacon cu pulbere Esperoct

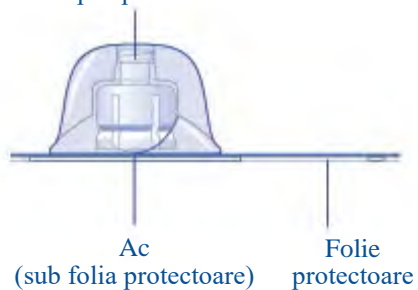
Capac din plastic

Dop de cauciuc (sub  
capacul din plastic)



### Adaptor pentru flacon

Capac protector



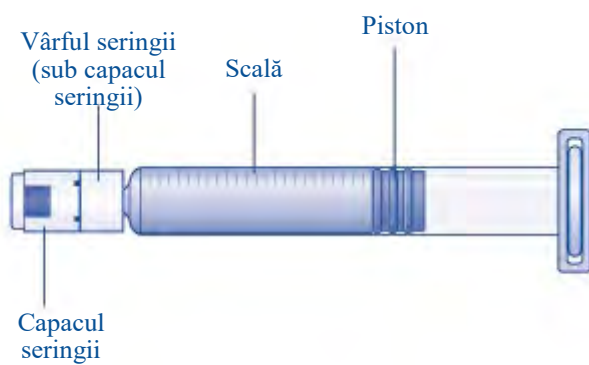
### Seringă preumplută cu solvent

Vârful seringii  
(sub capacul  
seringii)

Scală

Piston

Capacul  
seringii







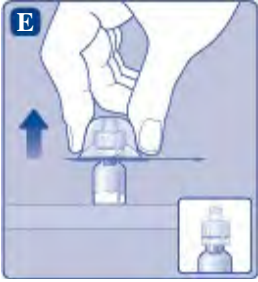
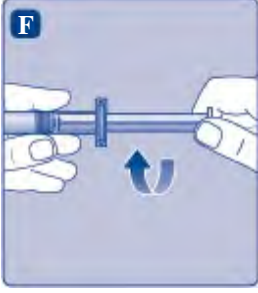


### Tijă pentru piston




Filet


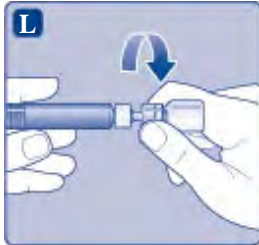
Capăt  
plat



<p><b>1. Pregătiți flaconul și seringă</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pregătiți numărul de cutii de Esperoct de care aveți nevoie.</b></li> <li>• <b>Verificați data de expirare.</b></li> <li>• <b>Verificați denumirea, concentrația și culoarea</b> înscrise pe ambalaj, pentru a fi sigur că acesta conține medicamentul corect.</li> <li>• <b>Spălați-vă pe mâini</b> și uscați-le corespunzător folosind prosop curat sau uscător cu aer.</li> <li>• Scoateți din cutie flaconul, adaptorul pentru flacon și seringă preumplută. <b>Lăsați tija pistonului neatinsă în cutie.</b></li> <li>• <b>Aduceți flaconul și seringă preumplută la temperatura camerei.</b> Puteți realiza aceasta ținând flacoanele în mâinile dumneavoastră până când simțiți că s-au încălzit, a se vedea figura <b>A</b>.</li> </ul> <p><b>Nu folosiți nicio altă modalitate de a încălzi flaconul și seringă preumplută.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Îndepărtați capacul din plastic de pe flacon. În cazul în care capacul din plastic lipsește sau nu este bine fixat, nu utilizați flaconul.</b></li> <li>• <b>Ștergeți dopul de cauciuc cu tamponul steril cu alcool</b> și așteptați să se usuce la aer pentru câteva secunde înainte de utilizare, pentru a minimiza riscul de contaminare.</li> </ul> <p><b>Nu atingeți dopul de cauciuc cu degetele pentru că acestea pot transfera germeni.</b></p>	
<p><b>2. Fixați adaptorul pentru flacon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Îndepărtați folia protectoare de pe adaptorul pentru flacon.</b></li> </ul> <p><b>Dacă folia protectoare nu este complet sigilată sau este ruptă, nu folosiți adaptorul pentru flacon.</b></p> <p><b>Nu scoateți cu degetele adaptorul pentru flacon din capacul protector.</b> Dacă atingeți acul de pe adaptor, se pot transfera germeni de pe degetele dumneavoastră.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poziționați flaconul pe o suprafață plată și solidă.</b></li> <li>• <b>Întoarceți capacul protector, și fixați adaptorul în flacon.</b></li> </ul> <p><b>Odată ce l-ați atașat, nu îndepărtați adaptorul din flacon.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Presăți ușor capacul protector</b> cu degetul mare și arătător cum este indicat în imagine.</li> <li>• <b>Îndepărtați capacul protector</b> de pe adaptorul pentru flacon.</li> </ul> <p><b>Nu scoateți adaptorul din flacon</b> când îndepărtați capacul protector.</p>	
<p><b>3. Atașați tija pistonului și seringă</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prindeți tija pistonului de capătul plat și scoateți-l din cutie. <b>Nu atingeți laturile sau filetul pistonului.</b> Dacă atingeți laturile sau filetul, germenii de pe degetele dumneavoastră pot fi transferați.</li> <li>• Conectați <b>imediat</b> tija pistonului la capătul pistonului din seringă preumplută prin rotirea acesteia în sensul acelor de ceasornic până simțiți rezistență.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Îndepărtați capacul seringii</b> de pe seringă preumplută prin îndoirea acestuia în jos până la ruperea perforațiilor.</li> </ul> <p><b>Nu atingeți vârful seringii de sub capac.</b> Dacă atingeți vârful seringii, germenii de pe degetele dumneavoastră pot fi transferați.</p> <p><b>În cazul în care capacul seringii este desprins sau lipsește, nu folosiți seringă preumplută.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Răsuciți în siguranță seringă preumplută</b> pe adaptorul pentru flacon până când simțiți rezistență.</li> </ul>	

<p><b>4. Reconstituiți pulberea cu solventul</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Țineți seringă preumplută ușor înclinată orientată în jos spre flacon.</b></li> <li>• <b>Apăsați tija pistonului</b> pentru a injecta toată cantitatea de solvent în flacon.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mențineți tija pistonului apăsată și rotiți ușor flaconul până când toată pulberea este dizolvată.</b></li> <li>• <b>Nu agitați flaconul pentru că se poate produce spumă.</b></li> <li>• <b>Verificați soluția reconstituită.</b> Aceasta trebuie să fie limpede și incoloră, fără particule vizibile în soluție. <b>Dacă observați particule vizibile sau modificări de culoare, nu o folosiți.</b> În acest caz, folosiți un produs nou.</li> </ul>	
<p><b>Se recomandă utilizarea Esperoct imediat după reconstituire.</b></p> <p><b>Dacă nu puteți utiliza imediat soluția Esperoct reconstituită</b> (valabil pentru <u>500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI</u>) aceasta trebuie utilizată în:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• următoarele 24 de ore, în condițiile păstrării la frigider (2°C – 8°C) sau</li> <li>• următoarele 4 ore (în condițiile păstrării la ≤30 °C) sau</li> <li>• 1 oră, în condițiile păstrării la temperaturi cuprinse între &gt;30 °C și 40 °C, numai dacă medicamentul a fost păstrat la temperaturi mai mari decât temperatura camerei (&gt;30 °C până la 40 °C) înainte de reconstituire, pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 3 luni.</li> </ul> <p><b>Dacă nu puteți utiliza imediat soluția reconstituită</b> (valabil pentru <u>4000 UI, 5000 UI</u>), aceasta trebuie utilizată în:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• următoarele 24 de ore, în condițiile păstrării la frigider (2 °C – 8 °C) sau</li> <li>• următoarele 4 ore (în condițiile păstrării la temperaturi ≤30 °C)</li> </ul> <p>Păstrați medicamentul reconstituit în flacon.</p> <p><b>Soluția reconstituită nu trebuie congelată sau păstrată în seringi.</b></p> <p><b>Păstrați soluția reconstituită protejată de expunerea directă la lumină.</b></p> <p> Dacă doza recomandată dumneavoastră necesită mai mult de un flacon, repetați pașii <b>A</b> până la <b>J</b> cu flacoane suplimentare, adaptoare pentru flacon și seringi preumplute până atingeți doză necesară.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mențineți tija pistonului apăsată complet.</b></li> <li>• <b>Întoarceți seringă cu flaconul în sus.</b></li> <li>• <b>Nu mai apăsați tija pistonului și lăsați-o să se deplaseze înapoi</b> singură până când soluția reconstituită umple seringă.</li> <li>• <b>Trageți tija pistonului ușor în jos</b> pentru a trage soluția reconstituită în seringă.</li> <li>• <b>Dacă nu trebuie să folosiți tot medicamentul reconstituit din flacon,</b> utilizați scala de pe seringă pentru a aspira doza de care aveți nevoie, conform instrucțiunilor primite de la medicul sau asistenta dumneavoastră.</li> </ul> <p>Dacă, în orice moment, apare aer în seringă, injectați aerul înapoi în flacon.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În timp ce țineți flaconul în poziția cu susul în jos, <b>loviți ușor seringă</b> pentru a permite bulelor de aer să se ridice la suprafață.</li> <li>• <b>Împingeți tija pistonului încet</b> până când seringă rămâne fără bule de aer.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Deșurubați adaptorul din flacon.</b></li> </ul> <p><b>Nu atingeți vârful seringii.</b> Dacă atingeți vârful seringii, germenii de pe degetele dumneavoastră pot fi transferați.</p>	
<p><b>5. Injectați soluția reconstituită</b></p> <p>Esperoct este acum pregătit pentru a fi injectat în vena dumneavoastră.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injectați soluția reconstituită așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.</li> <li>• Injectați încet timp de aproximativ 2 minute.</li> </ul> <p>Nu amestecați Esperoct cu nicio altă injecție intravenoasă sau alte medicamente.</p> <p><b>Injectarea Esperoct prin conectori pentru catetere intravenoase fără ace (i.v.)</b></p> <p><b>Precauții:</b> Seringa preumplută este din sticlă și este proiectată pentru a fi compatibilă cu conexiuni standard cu filet. Unii conectori fără ac, care au un vârf intern, s-au dovedit a fi incompatibili cu aceste seringi preumplute. Această incompatibilitate poate să împiedice administrarea medicamentului și să conducă la deteriorarea conectorului fără ac.</p> <p>Injectarea soluției printr-un dispozitiv de acces venos central (DAVC), cum este cateterul venos central sau un port subcutanat:</p>	



- Utilizați o tehnică curată, fără germeni (aseptică). Urmați instrucțiunile și recomandările medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru utilizarea corectă a conectorului și DVAC.
- Pentru injectarea prin DAVC este necesară o seringă de plastic, sterilă, de 10 ml, pentru aspirarea soluției reconstituite. Acest pas se efectuează imediat după pasul **J**.
- Dacă DAVC trebuie spălat înainte sau după injectarea Esperoct, folosiți clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție injectabilă.

#### Eliminare

- **După injectare, eliminați în condiții de siguranță** toată cantitatea nefolosită a soluției Esperoct, seringă cu sistemul de perfuzie, flaconul cu adaptor și alte materiale reziduale cum ați fost instruit de către farmacistul dumneavoastră.

Nu le aruncați împreună cu reziduurile menajere obișnuite.



**Nu dezamblați echipamentul înaintea eliminării.**

**Nu refolosiți echipamentul.**