

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esperoct 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 4000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 5000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Esperoct 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 500 IE turoctocog alfa pegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning ca. 125 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 1000 IE turoctocog alfa pegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning ca. 250 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 1500 IE turoctocog alfa pegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning ca. 375 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 2000 IE turoctocog alfa pegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning ca. 500 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 3000 IE turoctocog alfa pegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning ca. 750 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 4000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 4000 IE turoctocog alfa pegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning ca. 1000 IE turoctocog alfa pegol.

Esperoct 5000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 5000 IE turoctocog alfa pegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning ca. 1250 IE turoctocog alfa pegol.

Styrken (IE) er bestemt ved brug af kromogenanalyse i henhold til den Europæiske Farmakopé. Den specifikke aktivitet af turoctocog alfa pegol er ca. 9500 IE/mg protein.

Det aktive stof turoctocog alfa pegol er et kovalent konjugat af proteinet turoctocog alfa* med en 40 kDa polyethylenglycol (PEG).

*Human faktor VIII produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i en ovariecellelinje fra kinesiske hamstere (CHO), og der anvendes ikke tilsætningsstoffer af human eller animalsk oprindelse i cellekulturen, oprensningen, konjugeringen eller formuleringen af Esperoct.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på

Hvert rekonstitueret hætteglas indeholder 30,5 mg natrium (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til off-white.
Solvensen er klar og farveløs.

pH: 6,9.
Osmolalitet: 590 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII).

Esperoct kan bruges i alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes under opsyn af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Monitorering af behandlingen

Under behandlingsforløbet, anbefales det at udføre passende målinger af faktor VIII-aktivitetsniveauer som vejledning til en eventuel justering af dosisregimet af Esperoct. Responset på faktor VIII kan variere fra patient til patient som udtryk for forskellige halveringstider og forskellig genfinding. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. Ved større kirurgiske indgreb er monitorering af faktor VIII-substitutionsbehandlingen ved måling af plasma faktor VIII-aktivitet nødvendig.

Faktor VIII-aktiviteten for Esperoct kan måles ved hjælp af de traditionelle faktor VIII-analyser, kromogenanalyse og 1-trins-analyse.

Ved anvendelse af *in vitro* aPTT (aktiveret partiel tromboplastin tid)-baseret 1-trins-koagulationsanalyse til at bestemme faktor VIII-aktiviteten i patienters blodprøver kan resultaterne for plasmaaktiviteten af faktor VIII signifikant påvirkes af både typen af aPTT-reagens samt referencestandard, der anvendes ved analysen.

Ved anvendelse af 1-trins-koagulationsanalyse, bør visse silicaholdige reagenser undgås, da de kan medføre underestimering. Der kan desuden være signifikante uoverensstemmelser mellem analyseresultaterne opnået ved aPTT-baseret 1-trins-koagulationsanalyse og kromogenanalysen i henhold til Ph. Eur. Dette er især relevant ved ændring af laboratoriet og/eller reagenser, der anvendes ved analysen.

Dosering

Dosis, doseringsinterval og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placeringen og omfanget af blødningen, af målet for faktor VIII-aktivitetsniveauet samt af patientens kliniske tilstand. Antallet af indgivne enheder af faktor VIII er udtrykt i Internationale Enheder (IE) i henhold til den gældende WHO-standardkoncentration for faktor VIII-præparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasmaniveau) eller i Internationale Enheder pr. dl (i forhold til den gældende Internationale Standard for faktor VIII i plasma).

Én International Enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml human plasma.

Behandling ved behov og behandling af blødningsepisoder

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl.

Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor VIII-stigning (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg pr. IE/dl).

Dosis samt hyppigheden for indgivelse skal altid tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde.

Doseringsvejledning for Esperoct som behovsbehandling og behandling af blødningsepisoder fremgår af tabel 1. Plasma faktor VIII-aktivitetsniveauer bør fastholdes på eller over de beskrevne plasmaniveauer (i IE pr. dl eller % af normal). Ved behandling af blødninger må der højst indgives en enkeltdosis Esperoct på 75 IE/kg og en maksimal samlet dosis på 200 IE/kg i døgnet.

Tabel 1 Vejledning til behandling af blødningsepisoder med Esperoct

Blødningsgrad	Nødvendigt faktor VIII-niveau (IE/dl eller % af normal)^a	Dosishyppighed (timer)	Behandlingens varighed
Mild Tidlig hæmarthrose, let muskelblødning eller let oral blødning	20-40	12-24	Indtil blødningen er ophørt
Moderat Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning, hæmatom	30-60	12-24	Indtil blødningen er ophørt
Svære eller livstruende blødninger	60-100	8-24	Indtil den kritiske tilstand er ophørt

^aDen nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor VIII-stigning (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg pr. IE/dl).

Perioperativ behandling

Dosisniveau og doseringsinterval i forbindelse med kirurgi afhænger af indgrebet og den lokale praksis. Der må højst indgives en enkeltdosis Esperoct på 75 IE/kg og en maksimal samlet dosis på 200 IE/kg i døgnet.

Dosishyppighed og behandlingens varighed skal altid tilpasses den enkelte patient på baggrund af patientens kliniske respons.

Tabel 2 indeholder generelle anbefalinger for dosering af Esperoct som perioperativ behandling. Det bør tilstræbes at opretholde en faktor VIII-aktivitet på eller over målområdet.

Tabel 2 Doseringsvejledning for Esperoct som perioperativ behandling

Type af kirurgi	Nødvendigt faktor VIII-niveau (%) (IE/dl) ^a	Dosishyppighed (timer)	Behandlingens varighed
Mindre kirurgi Inklusive tandudtrækning	30-60	Inden for en time før kirurgi Gentag om nødvendigt efter 24 timer	Enkeltdosis eller gentag injektion hver 24. time i mindst én dag, indtil opheling er nået
Større kirurgi	80-100 (præ- og postoperativ)	Inden for en time før kirurgi for at opnå en faktor VIII-aktivitet inden for målområdet Gentag hver 8. til 24. time for at opretholde faktor VIII-aktivitet inden for målområdet	Gentag injektionen hver 8. til 24. time efter behov, indtil der er opnået tilstrækkelig sårheling. Overvej at fortsætte behandlingen i yderligere 7 dage for at opretholde faktor VIII-aktivitet på 30% til 60% (IE/dl)

^aDen nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor VIII-stigning (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg pr. IE/dl).

Profylakse

Den anbefalede dosis for voksne er 50 IE Esperoct pr. kg legemsvægt hver 4. dag.

Justering af dosis og doseringsinterval kan overvejes, baseret på opnået faktor VIII-niveau og blødningstendensen hos den enkelte patient.

Pædiatrisk population

Den anbefalede dosis til unge (12 år og derover) er den samme som for voksne.

Den anbefalede dosis for profylakse hos børn under 12 år er 65 IE pr. kg legemsvægt (50-75 IE/kg) administreret to gange ugentligt. Justering af dosis og doseringsinterval kan overvejes, baseret på opnået faktor VIII-niveau og blødningstendensen hos den enkelte patient.

For mere information om pædiatriske patienter, se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2.

Administration

Esperoct er til intravenøs anvendelse.

Esperoct skal administreres som en intravenøs injektion (over ca. 2 minutter) efter rekonstitution af pulveret med 4 ml medfølgende solvens (9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med Esperoct. Produktet indeholder spor af hamsterproteiner, som kan medføre allergiske reaktioner hos nogle patienter. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal patienten informeres om straks at seponere lægemidlet og tage kontakt til lægen. Patienterne skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af chok skal medicinsk standardbehandling for chok følges.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG immunoglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage, men fortsætter hele livet, selvom risikoen ikke er almindelig.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-præparater monitoreres omhyggeligt for udviklingen af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, skal der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter skal igangsættes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Nedsat faktor VIII aktivitet i tidligere behandlede patienter

Der er post-marketing blevet rapporteret om nedsat faktor VIII aktivitet hos tidligere behandlede patienter (PTP'er), uden tilstedeværelse af detekterbare faktor VIII inhibitorer. Den nedsatte faktor VIII aktivitet blev observeret ifm. skift til Esperoct, og kan i nogle tilfælde være associeret med anti-PEG antistoffer. En passende bestemmelse af faktor VIII aktivitet skal overvejes inden skift. Se pkt. 4.8 for yderligere information.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII øge den kardiovaskulære risiko.

Komplikationer ved brug af kateter

Hvis central venøs adgang (CVAD) er nødvendig, skal der tages højde for risikoen for komplikationer ved brug af centrale venekatetre, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose i området omkring kateteret.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

Nedsat faktor VIII genfindning hos tidligere behandlede patienter

Hos 31 ud af 59 tidligere ubehandlede patienter (PUP'er) er der observeret nedsat faktor VIII genfindning (IR) uden tilstedeværelse af detekterbare faktor VIII inhibitorer i kliniske studier. Ud af disse havde 14 patienter kun en enkel måling af lav IR, mens 17 patienter havde 2 eller flere på hinanden følgende lave IR-målinger inden for 5 til 10 eksponeringsdage (ED). Nedsat IR var midlertidig og vendte tilbage til $> 0,6$ (IE/dl)/(IE/kg) mellem 15 til 70 ED'er. Den nedsatte IR blev observeret med stigende anti-PEG IgG titere i PUP'er uden inhibitorer til factor VIII. På hinanden følgende lave IR-målinger kunne potentielt være forbundet med nedsat effekt i denne tidsperiode. Monitorering af pædiatriske patienter, herunder monitorering af faktor VIII-aktivitet efter dosis, anbefales. Hvis en blødning ikke er kontrolleret med den anbefalede dosis af Esperoct og/eller de forventede aktivitetsniveauer af faktor VIII ikke opnås uden tilstedeværelse af FVIII-inhibitorer, bør det overvejes at justere dosis, dosisfrekvens eller at seponere produktet.

Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 30,5 mg natrium pr. rekonstitueret hætteglas svarende til 1,5% af det maksimale daglige indtag på 2 g natrium for voksne, som anbefales af WHO.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem human koagulationsfaktor VIII (rDNA) og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af faktor VIII under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes under graviditet og amning på tvingende indikation.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Esperoct påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og stikkende fornemmelse ved infusionsstedet, kuldegysninger, rødmen, generaliseret urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, sløvhed, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikken, opkastning, hvæsende vejrtrækning) har sjældent været observeret og kan i nogle tilfælde føre til svær anafylaksi (herunder chok).

Der har i meget sjældne tilfælde været observeret dannelse af antistoffer mod hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med Esperoct. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Tabel 3 viser hyppigheden af bivirkninger på tværs af seks kliniske studier med i alt 270 PTP'er og 81 PUP'er med svær hæmofili A (< 1% endogen faktor VIII-aktivitet) og uden inhibitorer i anamnesen. Bivirkningskategorierne i tabel 3 er klassificeret i henhold til MedDRA-systemorganklasser (SOC og foretrukken term (Preferred Term Level)).

Hyppigheder er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelig data).

Tabel 3 Hyppigheden af bivirkninger i kliniske studier

Systemorganklasse	Foretrukken term	Hyppighed (PTP'er)	Hyppighed (PUP'er)
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII*	Ikke almindelig	Meget almindelig**
Hud og subkutane væv	Pruritus	Almindelig	-
	Erytem	Almindelig	Almindelig
	Udslæt	Almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet***	Almindelig	Almindelig
Immunsystemet	Lægemiddeloverfølsomhed	-	Almindelig
	Overfølsomhed	Ikke almindelig	-
Undersøgelser	Nedsat niveau af koagulationsfaktor VIII	Ikke kendt****	-

* Den bekræftede faktor VIII inhibitor patient blev identificeret ved et initialt inhibitor testresultat på $\geq 0,6$ Bethesda enheder (BE), bekræftet i en anden prøve taget højst 2 uger senere.

** Dækker bekræftede faktor VIII inhibitor patienter blandt patienter i risiko (med mindst 10 eksponeringsdage).

*** Foretrukne termer omfattet af reaktioner på injektionsstedet: Reaktion på injektionsstedet, Hæmatom på injektionsstedet, Reaktion på infusionsstedet, Erytem på injektionsstedet, Udslett på injektionsstedet, Smerter på injektionsstedet og Hævelse på injektionsstedet.

**** Baseret på post-marketing indrapporteringer

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Faktor VIII-inhibitorer

Ét bekræftet tilfælde af faktor VIII-inhibitor indtraf hos en 18-årig tidligere behandlet patient i profylaktisk behandling med Esperoct. Patienten havde en omlejring af faktor VIII intron 22 genet og var i høj risiko for at udvikle faktor VIII-inhibitorer.

Der er ikke noget som tyder på en øget risiko for udvikling af faktor VIII-inhibitorer ved behandling med Esperoct sammenlignet med andre faktor VIII-produkter.

Lægemiddelantistoffer

Der var ét tilfælde af vedvarende lægemiddelantistoffer i sammenfald med det bekræftede tilfælde af faktor VIII-inhibitorer (Se *Faktor VIII-inhibitorer ovenfor*). Tre patienter havde kortvarige positive testresultater for lægemiddelantistoffer efter administration af Esperoct, men der kunne ikke påvises nogen sammenhæng med bivirkninger.

Anti-PEG antistoffer

I løbet af det kliniske studie havde 37 patienter allerede eksisterende anti-PEG antistoffer før administration af Esperoct. 20 ud af de 37 patienter havde ikke anti-PEG antistoffer efter

administration af Esperoct. 17 patienter udviklede forbigående lavtiter anti-PEG antistoffer. Der kunne ikke påvises en sammenhæng med bivirkninger.

Der er post-marketing også blevet rapporteret om forekomst af anti-PEG antistoffer observeret ifm. skift til Esperoct. Hos nogle patienter kan anti-PEG antistoffer have været associeret med et niveau af FVIII aktivitet, der var lavere end forventet.

Pædiatrisk population

Der blev ikke observeret nogen forskel i sikkerhedsprofilen mellem tidligere behandlede børn og voksne patienter.

Hos nogle PUP'er er der observeret midlertidigt nedsat faktor VIII IR uden tilstedeværelse af detekterbare faktor VIII inhibitorer (se pkt. 4.4 for mere information).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02BD02.

Virkningsmekanisme

Turoctocog alfa pegol er et oprenset rekombinant human faktor VIII (rFVIII)-produkt med en 40 kDa polyethylenglycol (PEG) konjugeret til proteinet. PEG er bundet til det O-bundne glykan i rFVIII's trunkerede B-domæne (turoctocog alfa). Turoctocog alfa pegol virker ved at substituere det utilstrækkelige eller manglende faktor VIII hos patienter med hæmofili A.

Når turoctocog alfa pegol aktiveres af trombin på læsionsstedet, fraspaltes B-domænet, der indeholder PEG-molekyledelen og a3-regionen, og dermed dannes der aktiveret rekombinant faktor VIII (rFVIIIa), som i struktur svarer til det naturligt forekommende faktor VIIIa.

Faktor VIII/von Willebrand faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved indgift til en patient med hæmofili binder faktor VIII sig til von Willebrand faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII fungerer som en co-faktor for aktiveret faktor IX, og accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der kan dannes et koagel. Hæmofili A er en X-bunden arvelig koagulationssygdom forårsaget af nedsat faktor VIII:C- niveau, hvilket medfører voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et traume. Ved substitutionsbehandling med faktor VIII vil plasmaniveauet af faktor VIII øges, hvorved manglen på faktor VIII og blødningstendenserne midlertidigt afhjælpes.

Klinisk virkning ved profylakse og behandling af blødningsepisoder

Den kliniske virkning af Esperoct som profylakse og behandling af blødninger er undersøgt i syv prospektive, kliniske multicenter studier. Alle patienter havde svær hæmofili A.

Det er værd at tage i betragtning, at den årlige blødningsrate (ABR) ikke er sammenlignelig mellem forskellige faktor-koncentrater og mellem forskellige kliniske studier.

Profylakse hos voksne/unge

Virkningen af Esperoct som profylakse og behandling af blødninger er evalueret i et åbent, ikke-kontrolleret studie med unge over 12 år og voksne patienter med svær hæmofili A. Den profylaktiske virkning af Esperoct blev påvist ved en dosis på 50 IE per kg legmsvægt hver 4. dag eller hver 3.-4. dag (to gange ugentligt) hos 175 patienter. Den gennemsnitlige årlige blødningsrate (ABR) hos voksne og unge som fik Esperoct, var 1,18 (Interkvartilområde (IQR): 0,00;4,25), hvorimod den spontane ABR var 0,00 (IQR: 0,00;1,82), traumatisk ABR var 0,00 (IQR: 0,00;1,74) og ABR i led var 0,85 (IQR: 0,00;2,84). Ved inkludering af tilskrivninger (erstatning af data for patienter som udgik af studiet med en substitueret værdi) var den estimerede middel ABR for alle blødninger 3,70 (95% CI: 2,94;4,66). Af de 175 voksne/unge der fik profylaktisk behandling havde 70 (40%) ingen blødninger. Det gennemsnitlige årlige forbrug af profylakse var 4641 IE/kg.

Voksne/unge, som havde en lav blødningsrate med 0-2 blødningsepisoder inden for de sidste 6 måneder og havde fået mindst 50 doser Esperoct, havde mulighed for at blive randomiseret til profylaktisk behandling hver 7. dag (75 IE/kg hver 7. dag) eller hver 4. dag (50 IE/kg hver 4. dag). Samlet set valgte 55 af de 120 egnede patienter at blive randomiseret (17 til behandling hver 4. dag og 38 til de 75 IE hver 7. dag). ABR for randomiserede patienter var 1,77 (0,59;5,32) for behandling hver 4. dag og 3,57 (2,13;6,00) for profylakse én gang ugentligt. 9 af disse patienter vendte tilbage til profylaktisk behandling hver 4. dag under den randomiserede studiefase. Samlet set, inklusive alle studieforlængelser, skiftede 31 ud af 61 patienter på profylaktisk behandling hver 7. dag tilbage til behandling hver 4. dag.

Profylakse hos tidligere behandlede patienter (PTP'er) (under 12 år)

Virkningen og sikkerheden af Esperoct som profylaktisk behandling og behandling efter behov af blødningsepisoder blev evalueret i et åbent, enkeltarmet, ikke-kontrolleret studie med 68 børn under 12 år med svær hæmofili A. Den profylaktiske virkning af Esperoct blev påvist ved en gennemsnitlig profylaktisk dosis på 64,7 IE pr. kg. legemsvægt to gange ugentligt. Medianen og den estimerede gennemsnitlige årlige blødningsrate hos børn under 12 år, der fik Esperoct to gange ugentligt, var hhv. 1,95 og 2,13 (95 % CI: 1,48;3,06), hvorimod den spontane ABR var hhv. 0,00 og 0,58 (95% CI: 0,24;1,40), ABR for traumer var hhv. 0,00 og 1,52 (95% CI: 1,07;2,17) og ABR for led var hhv. 0,00 og 1,03 (95% CI: 0,59;1,81). Af de 68 børn under 12 år, der fik profylakse, havde 29 (42,6%) ingen blødninger.

Det gennemsnitlige årlige forbrug af profylakse var 6.475 IE/kg.

På grund af studiets lange varighed skiftede flere patienter aldersgruppe i forhold til den de i første omgang var rekrutteret til: nogle <6 år bidrog også til alderskategorien 6-11 år og nogle i 6-11 års aldersgruppen var gået over til kategorien for unge. Hovedresultaterne for virkning hos patienter <12 år opdelt efter hoved- og forlængelsesfase er opsummeret i tabel 4.

Tabel 4 **Årlig blødningsrate (ABR) i det pædiatriske PTP studie efter faktisk alder (hoved- og forlængelsesfase) – komplet analysesæt**

Patientens alder*	Hovedfase		Forlængelsesfase	
	0-5 år (N=34)	6-11 år (N=34)	0-5 år (N=27)	6-11 år (N=53)
Antal blødninger	30	32	41	134
Gennemsnitlig behandlingsperiode (år)	0,46	0,51	4,79	4,86
Total ABR				
Gennemsnitligt Poisson-estimat (95% CI)	1,94 (1,12; 3,36)	1,84 (1,08; 3,13)	0,32 (0,15; 0,66)	0,52 (0,35; 0,78)
Median (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)

*Nogle patienter bidrog til begge aldersgrupper.

Profylakse hos tidligere ubehandlede patienter (PUP'er) (under 6 år)

Virkningen og sikkerheden af Esperoct blev evalueret i et multinationalt, ikke-randomiseret, åbent fase 3 studie. Præ-profylakse (valgfri behandling efter behov af blødningsepisoder og/eller dosering af 60 IE/kg i intervaller længere end en uge, indtil forsøgspersonen nåede 20 eksponeringsdage (ED) eller nåede en alder på 24 måneder) og profylaktisk behandling af blødninger blev evalueret i 81 PUP'er under 6 år med svær hæmofili A. Ud af i alt 81 patienter initierede 55 patienter præ-profylakse og 42 af disse patienter skiftede derefter til profylakse. I alt modtog 69 patienter profylakse med en gennemsnitlig profylaktisk dosis på 68,9 IE pr. kg legemsvægt to gange ugentligt.

Den profylaktiske effekt af Esperoct hos PUP'er under 6 år med svær hæmofili A blev påvist med en median og estimeret gennemsnitlig årlig blødningsrate på hhv. 1,35 og 1,76 (95% CI: 1,26;2,46).

Det gennemsnitlige årlige forbrug af profylakse var 5.395 IE/kg for de 69 PUP'er. Hovedresultaterne for effekt hos PUP'er på profylakse, opdelt efter hoved- og forlængelsesfase, er opsummeret i tabel 5.

Tabel 5 Årlig blødningsrate (ABR) i det pædiatriske PUP studie (hoved- og forlængelsesfase) – komplet analysesæt

	Hovedfase (N=69)	Forlængelsesfase (N=55)
Antal blødninger	124	223
Gennemsnitlig behandlingsperiode (år)	0,60	2,83
Total ABR		
Gennemsnitlig Poisson-estimat (95% CI)	2,98(2,16; 4,10)	1,43 (0,98; 2,10)
Median (IQR)	2,49(0,00; 5,22)	0,73 (0,00; 2,57)

I studiet blev der rapporteret i alt 56 bivirkninger hos 43 ud af 81 patienter, og der blev rapporteret i alt 80 alvorlige bivirkninger hos 48 patienter eksponeret for Esperoct.

Hos 31 ud af 59 PUP'er uden inhibitorer er der observeret midlertidig nedsat faktor VIII IR efter eksponering for Esperoct. Der var 17 PUP'er med fortløbende målinger af nedsat IR, og alle disse forsøgspersoner havde anti-PEG IgG-antistoffer. En sammenhæng mellem anti-PEG-antistoffer og lav IR kan ikke udelukkes.

Klinisk virkning af Esperoct ved behandling af blødningsepisoder og ved behandling efter behov

Virkningen af Esperoct som behandling af blødningsepisoder blev påvist for alle PTP aldersgrupper. Langt størstedelen af de blødninger, der blev behandlet med Esperoct, var lette/moderate. Den overordnede hæmostatiske succesrate for behandling af blødninger hos PTP'er var 84,4%. De hæmostatiske succesrater pr. aldersgrupper hos PTP'er var henholdsvis 89,4% (0-5 år), 82,6% (6-11 år), 78,9% (12-17 år) og 84,9% (≥ 18 år) og 94,2% af alle blødninger blev behandlet med 1-2 injektioner.

Virkningen af Esperoct som behandling af blødningsepisoder blev påvist hos PUP'er < 6 år. Den overordnede hæmostatiske succesrate var 91,9%; og 93,3% af de vellykkede behandlede blødninger blev behandlet med 1-2 injektioner.

I det pivotale studie valgte 12 patienter over 18 år at blive på behandling efter behov. Hos disse patienter blev 1.270 blødninger behandlet med en gennemsnitlig behandlingsdosis på 37,5 IE/kg (20-75 IE/kg). 97% af det totale antal blødninger blev effektivt behandlet med 1-2 injektioner med Esperoct.

Klinisk virkning af Esperoct under større kirurgiske indgreb

Den hæmostatiske effekt af Esperoct ved kirurgiske indgreb blev vurderet i fire studier, hvoraf det ene var et dedikeret kirurgisk studie.

I det dedikerede kirurgiske studie blev 49 større operationer udført på 35 tidligere behandlede unge og voksne patienter. På dagen for operationen fik patienterne en præ-operativ gennemsnitlig dosis på 55,7 IE/kg (interval: 27,2-86,2 IE/kg), og post-operativ gennemsnitlig dosis var 30,7 IE/kg (interval: 10,1-58,8 IE/kg). Den overordnede hæmostatiske succesrate af Esperoct under større operationer var 95,9%, hvor den hæmostatiske virkning blev vurderet som fremragende eller god i 47 af de 49 udførte større operationer.

I to studier med tidligere behandlede børn (<12 år) gennemgik 24 patienter 46 operationer med en vellykket hæmostatisk respons, hvor kun 1 operation blev kategoriseret som større. De mindre operationer af disse patienter forløb uden nogen komplikationer, selvom hæmostatisk virkning og FVIII niveauer ikke blev overvåget under operationerne. Hos 26 tidligere ubehandlede børn (<6 år) i PUP studiet blev der rapporteret en vellykket hæmostatisk effekt for alle 4 større operationer og for 25 af de 30 mindre operationer. Esperoct blev administreret efter investigatorens skøn i overensstemmelse med doseringsanbefalingerne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

I alt blev der evalueret 129 farmakokinetiske (PK) profiler efter en enkeltdosis Esperoct hos 86 patienter (herunder 24 pædiatriske patienter i alderen 0 til under 12 år).

Alle farmakokinetiske studier med Esperoct blev udført med tidligere behandlede patienter med svær hæmofili A (faktor VIII \leq 1%). Patienterne fik en enkeltdosis på 50 IE/kg, og der blev taget blodprøver inden dosering og på forskellige tidspunkter op til 96 timer efter dosering.

Halveringstiden for Esperoct var 1,6 gange længere sammenlignet med ikke-PEGyleret faktor VIII-præparater hos voksne.

Farmakokinetiske parametre

I alt blev der evalueret 108 farmakokinetiske profiler efter en enkeltdosis Esperoct på 50 IE/kg hos 69 patienter. De farmakokinetiske parametre efter en enkeltdosis er sammenlignelige mellem mindre børn (0 til under 6 år) og ældre børn (6 til under 12 år) og mellem unge (12 til 17 år) og voksne (18 år og derover).

Som forventet viste genfindingen sig at være lavere, mens *clearance* justeret for legemsvægt viste sig at være højere hos børn sammenlignet med voksne og unge. Generelt var der tendens til stigende genfinding og faldende *clearance* (ml/t/kg) med alder. Dette svarer til en højere distributionsvolumen pr. kg. kropsvægt hos børn sammenlignet med voksne (tabel 6).

De farmakokinetiske parametre efter en enkeltdosis, bestemt efter 28 ugers profylaktisk behandling med Esperoct, var i overensstemmelse med de initiale farmakokinetiske parametre.

Farmakokinetiske parametre efter en enkeltdosis Esperoct er anført i tabel 6. Anvendelsen af Esperoct hos børn under 12 år er ikke indiceret.

Tabel 6 Farmakokinetiske parametre efter en enkeltdosis Esperoct på 50 IE/kg hos PTP'er efter alder baseret på kromogenanalyse (geometrisk gennemsnit [CV%])

PK parameter	0 til under 6 år (N=13)	6 til under 12 år (N=11)	12 til under 18 år (N=3)	18 år og derover (N=42)
Antal profiler	13	11	5	79
IR (IE/dl) pr. (IE/kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Maksimal faktor VIII-aktivitet (IE/dl) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (timer)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC _{inf} (IE*time/dl)	2.147 (47)	2.503 (42)	3.100 (44)	3.686 (35)
CL (ml/time/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
V _{ss} (ml/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
MRT (timer)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Forkortelser: AUC: arealet under tidsprofilen for faktor VIII-aktivitet, t_{1/2} = terminal halveringstid, MRT = middel opholdstid, CL = clearance, V_{ss} = distributionsvolumen ved *steady state*, IR = genfindning.

^a Genfindning og faktor VIII blev undersøgt 30 min. efter dosisindgivelse for patienter på 12 år og derover og 60 min. efter dosisindgivelse (første prøve) for børn under 12 år.

^b Beregning på baggrund af 67 profiler.

I det pædiatriske PUP studie blev IR vurderet hos 46 patienter under 6 år efter første administration, med et geometrisk gennemsnit (CV%) på 1,76 (34) [IE/dl]/[IE/kg]. Hos 17 ud af 59 PUP'er uden inhibitorer forekom på hinanden følgende målinger (dvs. 2 eller flere) af midlertidigt nedsat IR inden for 5 til 10 ED'er (se pkt. 4.4 for mere information).

Det gennemsnitlige dalniveau for FVIII aktiviteter for PTP'er og PUP'er efter alder er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7 Estimeret gennemsnitligt dalniveau for FVIII aktiviteter i PTP'er og PUP'er efter alder

Dalniveau for FVIII aktiviteter	PTP'er 60 IE/kg Esperoct profylakse to gange ugentligt		PTP'er 50 IE/kg Esperoct profylakse hver 4. dag		PUP'er 60 IE/kg Esperoct profylakse to gange ugentligt
Aldersgruppe ved <i>baseline</i>	0-5 år	6-11 år	12-17 år	≥18 år	0-5 år
Antal patienter bidragende til analysen	31	34	23	143	81
Antal af dalniveau værdier inkluderet i analysen	144	161	112	722	355
Antal af dalniveau værdier under LLOQ	62	43	16	107	128 ^a
<i>Mixed model</i> resultater ^b :					
Gennemsnitligt dalniveau for FVIII aktiviteter	1,2	2,0	2,7	3,0	1,5
	0,8; 1,6	1,5; 2,7	1,8; 4,0	2,6; 3,5	1,1; 1,9

Dalniveau for FVIII aktiviteter	PTP'er 60 IE/kg Esperoct profylakse to gange ugentligt		PTP'er 50 IE/kg Esperoct profylakse hver 4. dag		PUP'er 60 IE/kg Esperoct profylakse to gange ugentligt
(IE/dl)					
95% CI					

Forkortelser: LLOQ = nedre grænse for kvantificering

^a Plasma aktiviteter under nedre grænse for kvantificering (LLOQ) på 0,009 IE/ml er sat til halvdelen af LLOQ (0,0045 IE/ml).

^b *Mixed model* på de log-transformerede plasma FVIII aktiviteter med aldersgruppe som fast effekt og patient som tilfældig effekt. Separat model er gjort for hver profylakse-behandling (dvs. for hver dosisfrekvens). Dalniveauet er præsenteret tilbage-transformeret til den naturlige skala.

Kun før-dosis målinger indsamlet i *steady state* for den givne profylakse-behandling er inkluderet i analyserne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Natriumchlorid
L-Histidin
Saccharose (E 473)
Polysorbat 80 (E 433)
L-Methionin
Calciumchloriddihydrat
Natriumhydroxid (til pH-justering) (E 524)
Saltsyre (til pH-justering) (E 507)

Solvens

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller rekonstitueres med injektionsvæske udover den medfølgende natriumchlorid solvens.

Det rekonstituerede produkt må ikke administreres med andre lægemidler i den samme slange eller beholder.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas (før rekonstitution):

3 år ved opbevaring i køleskab (2°C – 8°C).

I holdbarhedsperioden må produktet opbevares:

- ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 1 år
- eller**
- over stuetemperatur ($>30^{\circ}\text{C}$ op til 40°C) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder

Når først produktet har været opbevaret udenfor køleskabet, må det ikke sættes tilbage for opbevaring i køleskabet.

Notér på produktets karton, hvornår opbevaring udenfor køleskab påbegyndes, og sæt kryds i boksen for opbevaringstemperatur.

Efter rekonstitution (500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE)

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i:

- 24 timer ved opbevaring i køleskab ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) eller
- 4 timer ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$ eller
- 1 time ved temperaturer mellem $>30^{\circ}\text{C}$ og 40°C , men kun hvis produktet har været opbevaret over stuetemperatur ($>30^{\circ}\text{C}$ op til 40°C) før rekonstitution i højst 3 måneder.

Efter rekonstitution (4000 IE, 5000 IE)

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i:

- 24 timer ved opbevaring i køleskab ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) eller
- 4 timer ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$

Af mikrobiologiske hensyn bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og opbevaringsforhold under brug brugerens ansvar og bør normalt ikke opbevares i længere tid end angivet ovenfor, medmindre rekonstitutionen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Den rekonstituerede opløsning skal opbevares i hætteglasset.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Må ikke fryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Gældende for 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE

Opbevaring ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) eller op til 40°C og opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Gældende for 4000 IE, 5000 IE

Opbevaring ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) og opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver pakning med Esperoct indeholder:

- 1 hætteglas (type I) med pulver lukket med en chlorbutylgummiprop, en aluminiumsforsøgling med en plastik klik-af hætte
- 1 steril hætteglasadapter til rekonstitution
- 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens med en bagstopper (polypropylen), et gummistempel (brombutyl) og en endekapsel af gummi (brombutyl)
- 1 stempelstang (polypropylen).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Esperoct administreres intravenøst efter rekonstitution af pulveret med den medfølgende solvens i sprøjten. Efter rekonstitution fremstår injektionsvæsken som en klar og farveløs opløsning uden synlige partikler. Det rekonstituerede lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen skal være klar og farveløs. Opløsninger, der er uklare eller har bundfald, må ikke anvendes.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se indlægssedlen.

Administrationshastigheden skal fastsættes ud fra patientens velbefindende over ca. 2 minutter.

Det vil være nødvendigt med et infusionssæt (sommerfuglenål med slange), samt sterile alkoholservietter, gazestykker og plastre. Disse dele medfølger ikke i pakningen med Esperoct.

Anvend altid en aseptisk teknik.

Bortskaffelse

Efter injektionen skal sprøjten med infusionssættet og hætteglasset med hætteglasadapteren bortskaffes på forsvarlig måde.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2019

Dato for seneste fornyelse: 09. februar 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se Bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal, indenfor den angivne tidsramme, gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	tidsfrist
Sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at undersøge potentielle virkninger som følge af PEG-akkumulering i choroidea plexus i hjernen og andre væv/organer skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og fremsende resultaterne fra et sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring i henhold til en aftalt protokol.	31/12/2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esperoct 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

turoctocog alfa pegol
(pegyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA))

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 500 IE turoctocog alfa pegol (ca. 125 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**Pulver:**

natriumchlorid, L-histidin, saccharose, polysorbat 80, L-methionin, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen før brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

I holdbarhedsperioden må produktet opbevares:

- ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 1 år **eller**
- over stuetemperatur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder

Taget ud af køleskabet (dato): _____ Opbevaret ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ eller $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1374/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Esperoct 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Esperoct 500 IE pulver til injektionsvæske
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esperoct 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

turoctocog alfa pegol
(pegyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA))

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 1000 IE turoctocog alfa pegol (ca. 250 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**Pulver:**

natriumchlorid, L-histidin, saccharose, polysorbat 80, L-methionin, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen før brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

I holdbarhedsperioden må produktet opbevares:

- ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 1 år **eller**
- over stuetemperatur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder

Taget ud af køleskabet (dato): _____ Opbevaret ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ eller $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1374/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Esperoct 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Esperoct 1000 IE pulver til injektionsvæske
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1000 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esperoct 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

turoctocog alfa pegol
(pegyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA))

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 1500 IE turoctocog alfa pegol (ca. 375 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**Pulver:**

natriumchlorid, L-histidin, saccharose, polysorbat 80, L-methionin, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen før brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

I holdbarhedsperioden må produktet opbevares:

- ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 1 år **eller**
- over stuetemperatur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder

Taget ud af køleskabet (dato): _____ Opbevaret ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ eller $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1374/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Esperoct 1500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Esperoct 1500 IE pulver til injektionsvæske
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1500 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esperoct 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

turoctocog alfa pegol
(pegyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA))

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 2000 IE turoctocog alfa pegol (ca. 500 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**Pulver:**

natriumchlorid, L-histidin, saccharose, polysorbat 80, L-methionin, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen før brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

I holdbarhedsperioden må produktet opbevares:

- ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 1 år **eller**
- over stuetemperatur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder

Taget ud af køleskabet (dato): _____ Opbevaret ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ eller $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1374/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Esperoct 2000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Esperoct 2000 IE pulver til injektionsvæske
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2000 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esperoct 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

turoctocog alfa pegol
(pegyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA))

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 3000 IE turoctocog alfa pegol (ca. 750 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**Pulver:**

natriumchlorid, L-histidin, saccharose, polysorbat 80, L-methionin, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen før brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

I holdbarhedsperioden må produktet opbevares:

- ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 1 år **eller**
- over stuetemperatur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder

Taget ud af køleskabet (dato): _____ Opbevaret ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ eller $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1374/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Esperoct 3000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Esperoct 3000 IE pulver til injektionsvæske
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3000 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esperoct 4000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

turoctocog alfa pegol
(pegyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA))

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 4000 IE turoctocog alfa pegol (ca. 1000 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**Pulver:**

natriumchlorid, L-histidin, saccharose, polysorbat 80, L-methionin, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen før brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

I holdbarhedsperioden må produktet opbevares:

- ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 1 år **eller**
- over stuetemperatur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder

Taget ud af køleskabet (dato): _____ Opbevaret ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ eller $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1374/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Esperoct 4000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Esperoct 4000 IE pulver til injektionsvæske
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

4000 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esperoct 5000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

turoctocog alfa pegol
(pegyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA))

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 5000 IE turoctocog alfa pegol (ca. 1250 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**Pulver:**

natriumchlorid, L-histidin, saccharose, polysorbat 80, L-methionin, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen før brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

I holdbarhedsperioden må produktet opbevares:

- ved stuetemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 1 år **eller**
- over stuetemperatur ($> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder

Taget ud af køleskabet (dato): _____ Opbevaret ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ☐ eller $> 30^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ☐

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1374/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Esperoct 5000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Esperoct 5000 IE pulver til injektionsvæske
turoctocog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5000 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ**

Solvens til Esperoct

Natriumchlorid 9 mg/ml

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

4 ml

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Esperoct 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 4000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Esperoct 5000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

turoctocog alfa pegol (pegyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA))

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Esperoct
3. Sådan skal du bruge Esperoct
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Esperoct

Esperoct indeholder det aktive stof turoctocog alfa pegol, som er et langtidsvirkende rekombinant koagulationsfaktor VIII-præparat. Faktor VIII er et protein, som findes i blodet, og som hjælper med at forebygge og stoppe blødning.

Hvad anvendes Esperoct til

Esperoct anvendes til at behandle og forebygge blødning hos personer i alle aldersgrupper med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Hos patienter med hæmofili A mangler eller fungerer faktor VIII ikke ordentligt. Esperoct erstatter denne defekte eller manglende faktor VIII og hjælper blodet til at størkne på blødningsstedet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Esperoct

Brug ikke Esperoct

- Hvis du er allergisk over turoctocog alfa pegol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- Hvis du er allergisk over for hamsterproteiner.

Brug ikke Esperoct hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen før du bruger dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tidligere brug af faktor VIII-medicin

Fortæl lægen, hvis du tidligere har brugt faktor VIII-medicin, især hvis du udviklede inhibitorer (antistoffer) over for medicinen, da der kan være en risiko for, at dette sker igen.

Allergiske reaktioner

Der er risiko for, at du kan få en alvorlig og pludselig allergisk reaktion (f.eks. en anafylaktisk reaktion) over for Esperoct.

Hvis du får tidlige tegn på en allergisk reaktion, skal injektionen stoppes med det samme, og du skal omgående søge læge eller tage på skadestuen. Disse tidlige tegn kan være udslæt, nældefeber, blærer, kløe på store områder af huden, rødme og/eller hævelse af læber, tunge, ansigt eller hænder, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning, trykken for brystet, bleg og kold hud, hurtig hjerterytme (puls) eller svimmelhed, hovedpine, kvalme og opkastning.

Udvikling af 'faktor VIII-inhibitorer' (antistoffer)

Der kan udvikles inhibitorer (antistoffer) under behandling med alle former for faktor VIII-medicin

- Disse inhibitorer, specielt ved høje koncentrationer, forhindrer, at behandlingen virker korrekt
- Du vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer
- Fortæl det straks til lægen, hvis din blødning ikke er under kontrol med Esperoct
- Den samlede dosis Esperoct må ikke øges for at få din blødning under kontrol, uden at du har talt med lægen først.

Problemer ved brug af kateter

Hvis du har kateter, hvor medicin kan indsprøjtes i blodet (centralt venekateter), kan du få infektioner eller blodpropper på kateterstedet.

Hjertesygdom

Tal med din læge eller apotekspersonalet hvis du har en hjertesygdom, eller du har en risiko for at få en hjertesygdom.

Brug af andre lægemidler sammen med Esperoct

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Esperoct påvirker ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Nedsat aktivitet af faktor VIII hos tidligere ubehandlede patienter

En nedsat aktivitet af faktor VIII kan forekomme i begyndelsen af din behandling. Hvis en blødning ikke er under kontrol med Esperoct, skal du straks kontakte den behandlende læge.

Nedsat aktivitet af faktor VIII hos tidligere behandlede patienter

En nedsat aktivitet af faktor VIII kan forekomme i begyndelsen af din behandling. Tal med din læge, hvis din blødning ikke er under kontrol med din sædvanlige dosis af Esperoct.

Esperoct indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 30,5 mg natrium (hovedkomponenten i køkken-/bordsalt) pr. opblandet hætteglas. Det svarer til 1,5% af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for voksne.

3. Sådan skal du bruge Esperoct

Behandlingen med Esperoct bliver igangsat af en læge, der har erfaring med at behandle patienter med hæmofili A.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, om hvordan Esperoct skal bruges, så spørg lægen.

Sådan gives Esperoct

Esperoct gives som en injektion i en blodåre (intravenøst), se "Esperoct brugervejledning" for yderligere oplysninger.

Så meget skal du bruge

Lægen vil beregne din dosis. Dosis afhænger af din legemsvægt, og om Esperoct bruges til at forebygge eller til at behandle en blødning.

Forebyggelse af blødning

For børn (under 12 år) er den anbefalede dosis 65 IE Esperoct pr. kg legemsvægt to gange ugentligt. Din læge kan vælge en anden dosis eller ændre på, hvor ofte injektionen skal gives, ud fra dine behov. For voksne og unge (børn i alderen 12 år og derover) er den anbefalede dosis 50 IE Esperoct pr. kg legemsvægt hver 4. dag. Din læge kan vælge en anden dosis, eller hvor ofte injektionerne skal indgives afhængigt af dine behov.

Behandling af blødning

Dosis af Esperoct beregnes ud fra din legemsvægt, og det niveau af faktor VIII, der skal opnås. Det nødvendige niveau af faktor VIII afhænger af, hvor alvorlig blødningen er, og hvor den er. Tal med din læge, hvis din blødning ikke er under kontrol med din sædvanlige dosis af Esperoct.

Brug til børn og unge

For børn (under 12 år) er den anbefalede dosis 65 IE Esperoct pr. kg legemsvægt to gange ugentligt. Unge (i alderen 12 år og derover) kan bruge samme dosis som voksne.

Hvis du har brugt for meget Esperoct

Hvis du har brugt for meget Esperoct, skal du straks kontakte lægen.

Brug altid Esperoct nøjagtigt, som din læge har anvist. Rådfør dig med din læge, hvis du er i tvivl. For yderligere oplysninger, se "Udvikling af 'faktor VIII-inhibitorer' (antistoffer)" i punkt 2.

Hvis du har glemt at bruge Esperoct

Hvis du har glemt en dosis, skal du injicere den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste injektion som planlagt, og fortsæt derefter som anvist af lægen. Spørg lægen, hvis du er i tvivl.

Hvis du holder op med at bruge Esperoct

Du må ikke holde op med at bruge Esperoct uden først at have talt med lægen om det.

Hvis du holder op med at tage Esperoct, er du måske ikke længere beskyttet mod blødning, eller en aktuel blødning vil måske ikke stoppe. Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner (overfølsomhed)

Stop injektionen med det samme, hvis du får alvorlige og pludselige allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner). Du skal omgående søge læge eller tage på skadestuen, hvis du får tegn på en allergisk reaktion, såsom:

- synke- eller vejrtrækningsbesvær
- hvesende vejrtrækning
- trykken for brystet
- rødme og/eller hævelse af læber, tunge, ansigt eller hænder
- udslæt, nældefeber, blærer eller kløe
- bleg og kold hud, hurtig hjerterytme (puls) eller svimmelhed (lavt blodtryk)
- hovedpine, føle sig dårlig (kvalme) eller være syg (opkastning).

Udvikling af 'faktor VIII-inhibitorer' (antistoffer)

Hvis du tidligere har fået behandling med faktor VIII i over 150 dage, kan der udvikles inhibitorer (antistoffer) (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter). Hvis dette sker for dig, kan medicinen holde op med at virke korrekt, og du kan opleve vedvarende blødning. Kontakt straks lægen, hvis dette sker. Se "Udvikling af 'faktor VIII-inhibitorer' (antistoffer)" i punkt 2.

Følgende bivirkninger er observeret med Esperoct

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- faktor VIII-inhibitorer (antistoffer) hos patienter, der ikke tidligere er behandlet med faktor VIII.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hudreaktioner på injektionsstedet
- kløe (pruritus)
- hudrødme (erytem)
- udslæt.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- allergiske reaktioner (overfølsomhed). Disse kan blive alvorlige og eventuelt livstruende, se "Allergiske reaktioner (overfølsomhed)" ovenfor for yderligere oplysninger
- faktor VIII-inhibitorer (antistoffer) hos patienter, som tidligere har fået behandling med faktor VIII.

Andre mulige bivirkninger (ukendt hyppighed)

Nedsat aktivitet af faktor VIII når faktor VIII inhibitorer ikke er til stede.

En midlertidig reaktion fra dit immunsystem kan forekomme i begyndelsen af din behandling, hvilket kan gøre, at dit lægemiddel er mindre virkningsfuld.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen, på hætteglasset og den fyldte sprøjte efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før opblanding (før pulveret blandes med solvensen):

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Esperoct må opbevares

- ved stuetemperatur (op til 30°C) i én sammenhængende periode i op til 1 år inden for produktets udløbsdato **eller**
- over stuetemperatur (over 30°C op til 40°C) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder inden for produktets udløbsdato.

Når du tager Esperoct ud af køleskabet for opbevaring, notér da datoen, og sæt kryds i boksen for opbevaringstemperatur på kartonen.

Når først produktet er taget ud af køleskabet for opbevaring, må det ikke sættes tilbage i køleskabet. Må ikke fryses. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Efter opblanding (efter pulveret er blandet med solvensen – 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE):

Brug Esperoct straks efter opblanding. Hvis du ikke anvender den opblandede opløsning med det samme, skal den bruges inden for

- 24 timer hvis den opbevares i køleskab (2°C – 8°C) **eller**
- 4 timer ved temperaturer op til 30°C **eller**
- 1 time ved temperaturer mellem 30°C og 40°C, men kun hvis produktet har været opbevaret over stuetemperatur (over 30°C op til 40°C) før opblanding i højst 3 måneder.

Efter opblanding (efter pulveret er blandet med solvensen – 4000 IE, 5000 IE):

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i:

- 24 timer ved opbevaring i køleskab (2°C – 8°C) **eller**
- 4 timer ved temperaturer op til 30°C.

Pulveret i hætteglasset fremstår som et hvidt eller off-white pulver. Brug ikke pulveret, hvis farven er ændret.

Den opblandede injektionsvæske skal være klar og farveløs. Brug ikke injektionsvæsken, hvis du kan se partikler eller misfarvning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Esperoct indeholder

- Aktivt stof: Turoctocog alfa pegol (pegyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA)). Hvert hætteglas med Esperoct indeholder nominelt 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 eller 5000 IE turoctocog alfa pegol.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, saccharose, polysorbat 80, natriumchlorid, L-methionin, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid og saltsyre.
- Indholdsstoffer i solvensen: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning samt vand til injektionsvæsker.

Se punkt 2 "Esperoct indeholder natrium".

Efter opblanding med den medfølgende solvens (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning), indeholder den klargjorte injektionsvæske henholdsvis 125, 250, 375, 500, 750, 1000 eller 1250 IE turoctocog alfa pegol pr. ml (baseret på styrken af turoctocog alfa pegol dvs. 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 eller 5000 IE).

Udseende og pakningsstørrelser

Esperoct fås i pakninger med 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE, 4000 IE eller 5000 IE. Hver pakning med Esperoct indeholder et hætteglas med hvidt eller off-white pulver, en 4 ml fyldt sprøjte med en klar, farveløs solvens, en stempelstang og en hætteglasadapter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danmark

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Esperoct brugervejledning

Læs denne brugervejledning omhyggeligt, inden du bruger Esperoct.

Esperoct leveres som pulver. Før injektion skal det opblandes med den solvens, der medfølger i sprøjten. Solvensen er en natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning. Det opblandede præparat skal injiceres i en vene (intravenøs (i.v.) injektion). Udstyret i denne pakning er beregnet til opblanding og injektion af Esperoct.

Du skal også bruge:

- et infusionssæt (sommerfuglenål med slange)
- sterile alkoholservietter
- gazestykker og plastre.

Disse dele medfølger ikke i pakken med Esperoct.

Brug ikke udstyret uden grundig undervisning fra lægen eller sygeplejersken.

Vask altid dine hænder og sørg for at området omkring dig er rent.

Når du klargør og injicerer lægemidlet direkte ind i en vene, er det vigtigt at **bruge en ren og bakteriefri (aseptisk) metode**. En forkert fremgangsmåde kan forårsage en bakterieinfektion i blodet.

Udstyret må ikke åbnes, før du er klar til at bruge det.

Anvend ikke udstyret, hvis det har været tabt, eller det er beskadiget. Tag i stedet en ny pakning i brug.

Anvend ikke udstyret, hvis udløbsdatoen er overskredet. Tag i stedet en ny pakning i brug. Udløbsdatoen står på den ydre karton, på hætteglasset, på hætteglasadapteren og på den fyldte sprøjte.

Anvend ikke udstyret, hvis du har mistanke om, at det er forurenet. Tag i stedet en ny pakning i brug.

Smid ikke nogen af tingene ud, før du har injiceret den opblandede opløsning.

Udstyret er kun til engangsbrug.

Indhold

Pakningen indeholder:

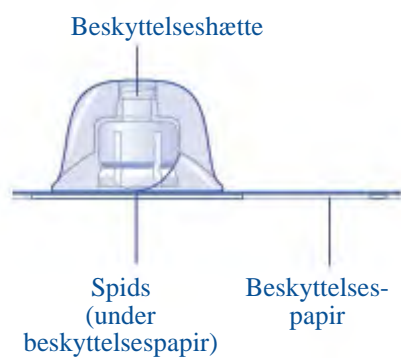
- 1 hætteglas med Esperoct pulver
- 1 hætteglasadapter
- 1 fyldt sprøjte med solvens
- 1 stempelstang (placeret under sprøjten)

Oversigt

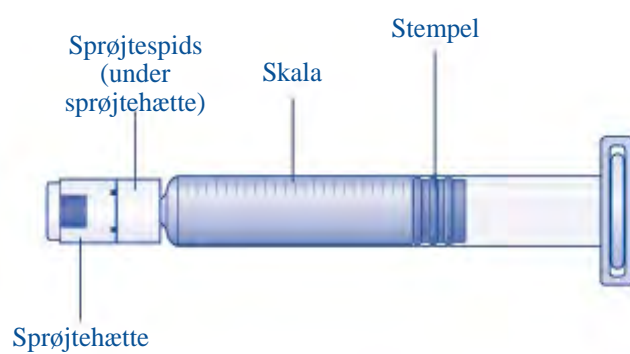
Hætteglas med Esperoct pulver



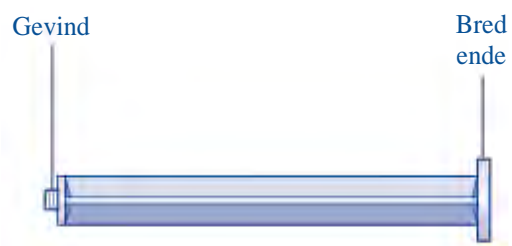
Hætteglasadapter







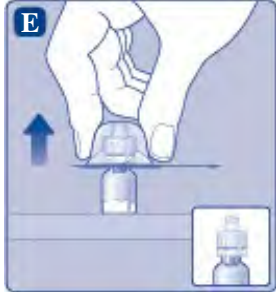
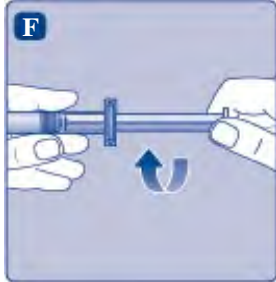


Fyldt sprøjte med solvens



Stempelstang



<p>1. Klargøring af hætteglas og sprøjte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag det antal af pakninger med Esperoct som du har brug for. • Kontrollér udløbsdatoen. • Kontrollér navnet, styrken og farven på pakningen for at sikre, at den indeholder det rigtige produkt. • Vask dine hænder og tør dem af i et rent håndklæde eller lad dem lufttørre. • Tag hætteglasset, hætteglasadapteren og den fyldte sprøjte ud af kartonen. Lad stempelstangen være urørt i kartonen. • Lad hætteglas og den fyldte sprøjte opnå stuetemperatur. Du kan gøre dette ved at holde dem i dine hænder, indtil de føles ligeså varme som dine hænder, se figur A. <p>Anvend ikke andre metoder til at opvarme hætteglasset og den fyldte sprøjte.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Fjern plastikhætten fra hætteglasset. Brug ikke hætteglasset, hvis plastikhætten sidder løst eller mangler. • Tør gummiproppen af med en steril alkoholserviet, og lad den lufttørre i nogle sekunder før brug, for at sikre at den er så fri for bakterier som muligt. <p>Rør ikke ved gummiproppen med dine fingre, da dette kan overføre bakterier.</p>	
<p>2. Påsæt hætteglasadapteren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fjern beskyttelsespapiret fra hætteglasadapteren. <p>Brug ikke hætteglasadapteren, hvis beskyttelsespapiret ikke er helt forseglet, eller hvis det er ødelagt.</p> <p>Tag ikke hætteglasadapteren ud af beskyttelseshætten med dine fingre. Hvis du rører spidsen på hætteglasadapteren, kan der blive overført bakterier fra dine fingre.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Anbring hætteglasset på en flad og solid overflade. • Drej beskyttelseshætten, og klik hætteglasadapteren fast på hætteglasset. <p>Fjern ikke hætteglasadapteren fra hætteglasset, efter den er påsat.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Tryk let på beskyttelseshætten med tommel- og pegefinger som vist på figuren. • Fjern beskyttelseshætten fra hætteglasadapteren. <p>Løft ikke hætteglasadapteren op fra hætteglasset, når du fjerner beskyttelseshætten.</p>	
<p>3. Påsæt stempelstangen og sprøjten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag fat i stempelstangen i den brede ende og tag den ud af kartonen. Rør ikke ved siderne eller gevindet på stempelstangen. Hvis du rører ved siderne eller gevindet, kan der blive overført bakterier fra dine fingre. • Påfør straks stempelstangen til sprøjten ved at dreje den med urets retning ind i stemplet indeni den fyldte sprøjte, indtil der mærkes modstand. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Fjern sprøjtehætten fra den fyldte sprøjte ved at bøje den ned, indtil perforeringen knækker. <p>Rør ikke ved sprøjtes spids under sprøjtehætten. Hvis du rører ved sprøjtes spids, kan der blive overført bakterier fra dine fingre.</p> <p>Brug ikke den fyldte sprøjte, hvis hætten er løs eller mangler.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Skrue den fyldte sprøjte stramt på hætteglasadapteren, indtil der mærkes modstand. 	

4. Opblanding af pulveret med solvensen

- **Hold den fyldte sprøjte en smule skråt** med hætteglasset nedad.
- **Pres stempelstangen ned** for at injicere al solvensen ind i hætteglasset.



- **Hold stempelstangen nede, mens hætteglasset hvirvles** forsigtigt rundt, indtil alt pulveret er opløst.
Ryst ikke hætteglasset, da dette vil medføre skumdannelse.
- **Kontrollér den opblandede opløsning.** Den skal være klar og farveløs, og der må ikke være nogen synlige partikler. **Brug den ikke, hvis der er partikler eller misfarvning.** Tag i stedet en ny pakning i brug.



Det anbefales, at Esperoct bruges straks efter opblanding.

Hvis du ikke kan bruge den opblandede opløsning med Esperoct med det samme (gælder for 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE), skal den bruges inden for

- 24 timer når den opbevares i køleskab (2°C – 8°C) eller
- 4 timer (op til 30°C) eller
- 1 time ved temperaturer mellem 30°C og 40°C, men kun hvis produktet har været opbevaret over stuetemperatur (over 30°C op til 40°C) før opblanding i højst 3 måneder.

Hvis du ikke kan bruge den opblandede opløsning med Esperoct med det samme (gælder for 4000 IE, 5000 IE), skal den bruges inden for

- 24 timer når den opbevares i køleskab (2°C – 8°C) eller
- 4 timer (op til 30°C).


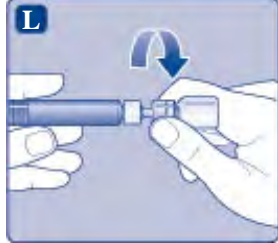
Opbevar det opblandede produkt i hætteglasset.

Opblandet opløsning må ikke fryses eller opbevares i sprøjter.

Opblandet opløsning må ikke opbevares i direkte lys.



Hvis din dosis kræver mere end ét hætteglas, gentages trinene **A** til **J** med yderligere hætteglas, hætteglasadaptere og fyldte sprøjter, indtil du opnår den nødvendige dosis.

<ul style="list-style-type: none"> • Hold stempelstangen presset helt i bund. • Vend sprøjten med hætteglasset på hovedet. • Giv slip på stempelstangen og lad den trække sig tilbage af sig selv, mens den opblandede opløsning fyldes i sprøjten. • Træk stempelstangen lidt nedad for at trække den opblandede opløsning ind i sprøjten. • Hvis du ikke skal bruge al den opblandede medicin fra hætteglasset, benyttes skalaen på sprøjten for at se, hvor meget opblandet opløsning du trækker op, som anvist af lægen eller sygeplejersken. <p>Hvis der på noget tidspunkt er luft i sprøjten, skal luften injiceret tilbage i hætteglasset.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Med hætteglasset vendt på hovedet bankes der let på sprøjten, for at lade eventuelle luftbobler stige til tops. • Pres forsigtigt på stempelstangen, indtil alle luftbobler er væk. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Skru hætteglasadapteren af hætteglasset. <p>Rør ikke ved sprøjtes spids. Hvis du rører ved sprøjtes spids, kan der blive overført bakterier fra dine fingre.</p>	
<p>5. Injicér den opblandede opløsning</p> <p>Esperoct er nu klar til at blive injiceret i en vene.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injicér injektionsvæsken som anvist af lægen eller sygeplejersken. • Injicér langsomt over en periode på ca. 2 minutter. <p>Bland ikke Esperoct med andre intravenøse injektionsvæsker eller lægemidler.</p> <p>Injektion af Esperoct via forbindelser uden nål til intravenøse (i.v.) katetre</p> <p>Advarsel: Den fyldte sprøjte er lavet af glas og er designet til at kunne passe sammen med standard luer-lock forbindelser. Nogle forbindelser uden nål har en indvendig spids, og passer ikke sammen med den fyldte sprøjte. Når forbindelse og sprøjte ikke passer sammen, kan det forhindre indgivelsen af lægemidlet og resultere i, at forbindelsen uden nål beskadiges.</p> <p>Injektion af opløsningen gennem et udstyr til central venøs adgang (CVAD), såsom et centralt venekateter eller en subkutan port:</p>	

- Anvend en ren og bakteriefri (aseptisk) metode. Følg instruktionen i brug af din forbindelse og CVAD i samråd med lægen eller sygeplejersken.
- Injektion ind i et CVAD kræver muligvis en steril 10 ml plastiksprøjte til udtræk af den opblandede opløsning. Dette skal gøres lige efter trin **J**.
- Hvis slangen til CVAD skal skylles igennem enten før eller efter injektion af Esperoct, skal du bruge natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning.

Bortskaffelse

- **Efter injektion kasseres** alt ikke anvendt opløsning med Esperoct, sprøjten med infusionssettet, hætteglasset med hætteglasadapteren samt andet affald forsvarligt, som anvist af apotekspersonalet.

Bortskaf det ikke med husholdningsaffaldet.



Skil ikke udstyret fra hinanden før bortskaffelse.

Genbrug ikke udstyret.