

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

- ▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Esperoct[®], 500 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
Esperoct[®], 1000 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
Esperoct[®], 2000 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: turoktokog alfa pegol (pegilovani humani faktor koagulacije VIII (rDNK))

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Esperoct, 500 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica sa praškom sadrži nominalno 500 i.j. turoktokoga alfa pegol*.
Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži približno 125 i.j. turoktokoga alfa pegol.

Esperoct, 1000 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica sa praškom sadrži nominalno 1000 i.j. turoktokoga alfa pegol*.
Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži približno 250 i.j. turoktokoga alfa pegol.

Esperoct, 2000 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica sa praškom sadrži nominalno 2000 i.j. turoktokoga alfa pegol*.
Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži približno 500 i.j. turoktokoga alfa pegol.

Jačina (i.j.) se određuje hromogenim testom prema Evropskoj farmakopeji. Specifična aktivnost turoktokoga alfa pegol iznosi približno 9500 i.j./mg proteina.

Aktivna supstanca turoktokog alfa pegol je kovalentni konjugat proteina turoktokoga alfa* sa 40kDa polietilen-glikol (PEG).

*Humani faktor koagulacije VIII se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK na ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO), i priprema se bez dodavanja bilo kog proteina humanog ili životinjskog porekla tokom postupka kultivisanja ćelija, prečišćavanja, konjugacije ili formulacije leka Esperoct.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Lek sadrži 30,5 mg natrijuma po rekonstituisanoj bočici (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak: bele do skoro bele boje.

Rastvarač: bistar bezbojan rastvor.

pH: 6,9.

Osmolalnost: 590 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje i profilaksa krvarenja kod pacijenata od 12 godina i starijih sa hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII).

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju hemofilije.

Prethodno nelečeni pacijenti

Bezbednost i efikasnost leka Esperoct kod prethodno nelečenih pacijenata još uvek nisu ustanovljene.

Praćenje terapije

Tokom lečenja, preporučuje se odgovarajuće određivanje nivoa aktivnosti faktora VIII, kako bi se, po potrebi, mogao prilagoditi režim doziranja leka Esperoct. Pojedinačni pacijenti mogu različito da odgovore na faktor VIII, pokazujući razlike u poluvremenima eliminacije i inkrementalnim oporavcima (engl. *incremental recoveries*). Može biti potrebno prilagođavanje doze zasnovane na telesnoj masi kod pacijenata sa premalom ili prekomernom telesnom masom. Naročito u slučaju većih hirurških intervencija, neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije faktora VIII merenjem aktivnosti faktora VIII u plazmi.

Aktivnost faktora VIII leka Esperoct se može meriti pomoću konvencionalnog testa faktora VIII, hromogenog testa i jednostepenog testa.

Kada se za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi pacijenata koristi *in vitro* jednostepeni test koagulacije zasnovan na tromboplastinskom vremenu (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT), na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno uticati i tip aPTT reagensa i referentni standard koji su korišćeni u testu. Kada se koristi jednostepeni test koagulacije treba izbegavati neke reagentne na bazi silicijum-dioksida, jer uzrokuju niži rezultat za nivo aktivnosti od stvarne. Takođe, mogu da postoje značajna odstupanja između rezultata testova koji su dobijeni jednostepenim testom koagulacije zasnovanog na aPTT-u i rezultata dobijenih hromogenim testom prema Evropskoj farmakopeji. Ovo je naročito važno prilikom promene laboratorije i/ili reagenasa koji se koriste u testu.

Doziranje

Doza, interval doziranja i trajanje supstitucione terapije zavise od ozbiljnosti nedostatka faktora VIII, mesta i obima krvarenja, ciljanog nivoa aktivnosti faktora VIII, kao i od kliničkog stanja pacijenta. Broj primenjenih jedinica faktora VIII izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje su u skladu sa važećim standardom Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za koncentrat za lekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u procentima (u odnosu na normalan nivo u humanoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama po dL (u odnosu na trenutni međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom mL normalne humane plazme.

Terapija po potrebi i terapija epizoda krvarenja

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII zasniva se na empirijskom saznanju da 1 internacionalna jedinica (i.j.) faktora VIII po kg telesne mase povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 i.j./dL.

Potrebna doza se određuje prema sledećoj formuli:

Potreban broj jedinica (i.j.) = telesna masa (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) (i.j./dL) x 0,5 (i.j./kg po i.j./dL).

Količina koju treba primeniti i učestalost primene uvek treba da budu usklađeni sa kliničkom efikasnošću u svakom individualnom slučaju.

Uputstvo za doziranja leka Esperoct u terapiji po potrebi kao i u terapiji epizoda krvarenja je dato u Tabeli 1. Treba održavati nivoe aktivnosti faktora VIII u plazmi na ili iznad opisanih nivoa u plazmi (u i.j. po dL ili % normalnog nivoa). Za terapiju krvarenja može da se primeni maksimalna pojedinačna doza leka Esperoct od 75 i.j./kg i maksimalna ukupna doza od 200 i.j./kg/24 sata.

Tabela 1 Uputstvo za doziranje kod epizoda krvarenja sa lekom Esperoct

Stepen krvarenja	Potreban nivo faktora VIII (i.j./dL ili % normalnog nivoa) ^a	Učestalost doziranja (sati)	Trajanje terapije
Blago Rana hemartroza, blago krvarenje u mišićima ili blago krvarenje u usnoj duplji	20-40	12-24	Do zaustavljanja krvarenja.
Umereno Obimnija hemartroza, krvarenje u mišićima ili hematoma	30-60	12-24	Do zaustavljanja krvarenja.
Teška krvarenja ili životno ugrožavajuća krvarenja	60-100	8-24	Do otklanjanja opasnosti.

^a Potrebna doza se određuje pomoću sledeće formule:

Potreban broj jedinica (i.j.) = telesna masa (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) (i.j./dL) x 0,5 (i.j./kg po i.j./dL)

Perioperativna upotreba

Nivo doze i intervali doziranja za hiruršku intervenciju zavise od procedure i lokalne prakse. Može da se primeni maksimalna pojedinačna doza leka Esperoct od 75 i.j./kg i maksimalna ukupna doza od 200 i.j./kg/24 sata.

Učestalost doziranja i trajanje terapije treba uvek individualno prilagođavati na osnovu individualnog kliničkog odgovora.

Tabela 2 uključuje opšte preporuke za doziranja leka Esperoct kod perioperativne upotrebe.

Potrebno je paziti da se aktivnost faktora VIII održava na ili iznad ciljanog opsega.

Tabela 2 Uputstvo za doziranje leka Esperoct radi periopertivne nege

Vrsta intervencije	hirurške	Potreban nivo faktora VIII (%) (i.j./dL) ^a	Učestalost doziranja (sati)	Trajanje terapije
Manje intervencije Uključujući vađenje zuba	hirurške	30-60	U okviru jednog sata pre hirurške intervencije. Ponoviti nakon 24 sata ukoliko je potrebno	Jednokratna doza ili ponoviti injekciju svaka 24 sata najmanje 1 dan dok se ne postigne zaceljenje.
Veće intervencije	hirurške	80-100 (pre- i post-operativno)	U okviru jednog sata pre hirurške intervencije kako bi se postigla aktivnost faktora VIII u okviru ciljanog opsega Ponoviti svakih 8 ili 24 sata radi održavanja aktivnosti faktora VIII u okvirima ciljanog opsega	Ponoviti injekciju svakih 8 do 24 sata po potrebi sve dok se ne postigne odgovarajuće zaceljenje rane. Razmotriti nastavak terapije dodatnih 7 dana radi održavanja aktivnosti faktora VIII od 30% do 60% (i.j./dL)

^a Potrebna doza se određuje pomoću sledeće formule:

Potreban broj jedinica (i.j.) = telesna masa (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) (i.j./dL) x 0,5 (i.j./kg po i.j./dL)

Profilaksa

Preporučena doza je 50 i.j. leka Esperoct po kg telesne mase svaka 4 dana.

Prilagođavanje doza i intervala doziranja može se razmotriti na osnovu postignutih nivoa faktora VIII i individualne sklonosti krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Doza kod adolescenata (12 godina i više) je ista kao i kod odraslih.

Kod dece mlađe od 12 godina dugoročna bezbednost nije ustanovljena.

Način primene

Lek Esperoct je namenjen za intravensku upotrebu.

Lek Esperoct treba primeniti intravenskom injekcijom (tokom približno 2 minuta) nakon rekonstitucije praška sa 4 mL priloženog rastvarača (natrijum-hlorid 9 mg/mL (0,9%) rastvora za injekciju).

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Poznata alergijska reakcija na protein hrčka.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje

Kako bi se olakšalo praćenje bioloških lekova, treba jasno evidentirati ime i serijski broj primenjenog leka.

Preosetljivost

Prilikom primene leka Esperoct moguća je pojava reakcija preosetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lek sadrži proteine hrčka u tragovima, koji kod nekih pacijenata mogu izazvati alergijske reakcije. Ako se pojave simptomi preosetljivosti, pacijentima se mora savetovati da odmah prestanu sa primenom leka i da se obrate svom lekaru. Pacijent mora biti upoznat sa ranim znacima reakcija preosetljivosti, uključujući koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, šištanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju šoka potrebno je sprovesti standardno lečenje za šok.

Inhibitori

Stvaranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u lečenju osoba sa hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji deluju protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, a njihova količina određuje se u Bethesda jedinicama (B.j.) po mL plazme korišćenjem modifikovanog testa. Rizik od razvoja inhibitora povezan je sa ozbiljnošću oboljenja, kao i izloženošću faktoru VIII, a rizik je najveći unutar prvih 50 dana izloženosti mada je rizik prisutan tokom života iako je pojava rizika tada ređa.

Klinički značaj razvoja inhibitora će zavisiti od titra inhibitora, pri čemu je u slučaju niskog titra rizik od nedovoljnog kliničkog odgovora manji nego u slučaju visokog titra inhibitora.

Generalno, sve pacijente lečene lekovima koji sadrže faktor koagulacije VIII treba pažljivo pratiti odgovarajućim kliničkim pregledima i laboratorijskim testovima na razvoj inhibitora. Ako se ne postignu očekivani nivoi aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako krvarenje ne može da se kontroliše primenom odgovarajuće doze, potrebno je izvršiti testiranje radi utvrđivanja prisustva inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa visokim nivoima inhibitora, lečenje faktorom VIII može biti neefikasno pa treba razmotriti druge terapijske opcije. Lečenje ovih pacijenata treba da bude pod nadzorom lekara koji imaju iskustva sa lečenjem hemofilije uz inhibitore faktora VIII.

Kardiovaskularni događaj

Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstituciona terapija sa faktorom VIII može da uveća kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane sa kateterom

Ako je potrebna primena medicinskog sredstva za centralni venski pristup, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim pristupom uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu kateterizacije.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza odnose se i na odrasle i na adolescente (12-18 godina).

Napomena o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži 30,5 mg natrijuma po rekonstituisanoj bočici, što je ekvivalentno 1,5% maksimalnog dnevnog unosa 2 g natrijuma kod odraslih po preporuci SZO.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu prijavljene interakcije lekova koagulacije humanog faktora VIII (rDNK) sa drugim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu sprovedene reproduktivne studije kod životinja sa faktorom VIII. Obzirom da se hemofilija A retko javlja kod žena, iskustva sa primenom faktora VIII tokom trudnoće i dojenja nisu dostupna. Iz tog razloga, faktor VIII se sme primenjivati tokom trudnoće i laktacije samo ako je to jasno indikovano.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Esperoct ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mestu infuzije, osećaj hladnoće, crvenilo lica, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u grudima, utrnulost, povraćanje, šištanje pri disanju) primećene su retko, a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilakse (uključujući šok).

Veoma retko je primećen razvoj antitela na proteine hrčka i sa tim povezane reakcije preosetljivosti.

Kod pacijenata sa hemofilijom A mogu se razviti neutrališuća antitela (inhibitori) na faktor VIII, uključujući i na lek Esperoct. Ako se takvi inhibitori razviju, ovo stanje se manifestuje kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima je preporučeno da se kontaktira specijalizovani centar za lečenje hemofilije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija primećenih u 270 jedinstvenih ispitanika kroz pet prospektivnih, multicentričnih kliničkih studija kod prethodno lečenih pacijenata (engl. *previously treated patients-PTP*) sa teškim oblikom hemofilije A (<1% aktivnosti endogenog faktora VIII) i bez istorije inhibitora su navedeni u tabeli 3. Kategorije neželjenih reakcija prikazane u tabeli 3 su u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC i preporučenim terminima).

Učestalost ispoljavanja definisana je u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 3 Učestalost neželjenih reakcija u kliničkim studijama za prethodno lečene pacijente (PTP)*

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Inhibicija faktora VIII	Povremeno (PTP)**
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Eritem Pruritus	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu ubrizgavanja***	Često

*PTP: Prethodno lečeni pacijenti

**Učestalost je zasnovana na studijama sa svim lekovima koji sadrže faktor VIII koje su uključivale pacijente sa teškim oblikom hemofilije A.

***Preporučeni termini za reakcije na mestu primene injekcije: Reakcije na mestu primene injekcije, hematoma na mestu uboda u krvnu venu, reakcija na mestu primene infuzije, eritem na mestu primene injekcije, osip na mestu primene injekcije, bol na mestu uboda u krvnu venu i oticanje na mestu primene injekcije.

Opis određenih neželjenih reakcija

Inhibitori faktora VIII

Jedan potvrđeni slučaj razvoja inhibitora faktora VIII se pojavio kod prethodno lečenog pacijenta uzrasta od 18 godina koji je bio na terapiji lekom Esperoct u profilaksi. Pacijent je na genu za faktor VIII imao inverziju introna 22 te je imao visoki rizik za razvoj inhibitora faktora VIII.

Ne postoje indikacije povećanog rizika razvoja inhibitora faktora VIII tokom terapije lekom Esperoct naspram drugih lekova koji sadrže faktor VIII.

Antitela na lek

Prijavljen je slučaj perzistentnih antitela na lek istovremeno sa potvrđenim slučajem inhibitora faktora VIII (pogledajte *Inhibitori faktora VIII*). Tri pacijenta su imala prolazno pozitivne rezultate na antitela na lek nakon primene leka Esperoct ali nije bilo moguće ustanoviti povezanost sa neželjenim događajem.

Anti-PEG antitela

Trideset i dva pacijenta su imala već postojeća anti-PEG antitela pre primene leka Esperoct. Dvadeset od trideset i dva pacijenta su bili negativni na anti-PEG antitela nakon primene leka Esperoct. Jedanaest pacijenata je razvilo prolazne anti-PEG antitela niskog titra. Nije bilo moguće ustanoviti povezanost sa neželjenim događajem.

Pedijatrijska populacija

Nije primećena razlika u bezbednosnom profilu između prethodno lečenih adolescenata (uzrasta od 12 do 18 godina) i odraslih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja rekombinantnim faktorom koagulacije VIII.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici; faktori koagulacije krvi

ATC šifra: B02BD02

Mehanizam dejstva

Turoktokog alfa pegol je prečišćeni rekombinantni humani faktor VIII (rFVIII) sa polietilen-glikolom (PEG) od 40 kDa konjugovanim na protein. PEG je vezan na O-vezani glikan u skraćenom B-domenu rFVIII (turoktokog alfa). Mehanizam dejstva turoktokog alfa pegola je zasnovan na zameni nedostajućeg ili nepostojećeg faktora VIII kod pacijenata sa hemofilijom A. Kada se turoktokog alfa pegol aktivira trombinom na mestu povrede, B-domen koji sadrži PEG grupu i a3 regija se cepaju, time stvarajući aktivirani rekombinantni faktor VIII (rFVIIIa) koji je po strukturi sličan prirodnom faktoru VIIIa. Kompleks faktor VIII/*von Willebrand*-ov faktor sastoji se od dva molekula (faktora VIII i *von Willebrandov*-og faktora) različitih fizioloških funkcija. Prilikom ubrizgavanja u pacijenta sa hemofilijom, faktor VIII se vezuje za *von Willebrand*-ov faktor u krvotoku pacijenta. Aktivirani faktor VIII deluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX i na taj način ubrzava prevođenje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X prevodi protrombin u trombin. Trombin zatim vrši prevođenje fibrinogena u fibrin i tako je omogućeno stvaranje krvnog ugruška. Hemofilija A je polno povezan nasledni poremećaj koagulacije krvi usled smanjenih nivoa faktora VIII:C i uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutrašnje organe, koje može nastati spontano ili kao posledica slučajne ili hirurške traume. Primenom supstitucione terapije povećava se nivo faktora VIII u plazmi, čime se omogućava privremena korekcija nedostatka faktora i korekcija sklonosti krvarenju.

Klinička efikasnost tokom profilakse i terapije epizoda krvarenja

Klinička efikasnost leka Esperoct u profilaksi i terapiji krvarenja je ispitivana u pet prospektivnih, multicentričnih kliničkih studija kod 270 prethodno lečenih pacijenata (PTP) sa teškim oblikom hemofilije A.

Profilaksa kod odraslih/adolescenata

Efikasnost leka Esperoct u profilaksi i terapiji krvarenja je procenjivana u otvorenoj, nekontrolisanoj studiji kod adolescentnih i odraslih pacijenata sa teškim oblikom hemofilije A starosti 12 godina i više. Profilaktički efekat leka Esperoct je pokazan primenom doze od 50 i.j. po kg telesne mase svaka 4 dana ili svaka 3-4 dana (dva puta nedeljno) kod 175 pacijenata. Medijana godišnje stope krvarenja (engl. *annualised bleeding rate, ABR*) kod odraslih i adolescenata koji su primali lek Esperoct je iznosila 1,18 (interkvartalni opseg: 0,00; 4,25), dok je spontani ABR iznosila 0,00 (interkvartalni opseg: 0,00; 1,82), traumatska ABR je iznosila 0,00 (interkvartalni opseg: 0,00; 1,74) i ABR za zglobove je iznosila 0,85 (interkvartalni opseg: 0,00; 2,84). Kada su uključene imputacije, (zamena nedostajućih podataka sa supstituiranom vrednošću za pacijente koji su povučeni iz studije) procenjena srednja ABR za sva krvarenja je iznosila 3,70 (95% CI: 2,94; 4,66). Od 175 odraslih/adolescenata na profilaksi, 70 (40%) nije imalo bilo kakvo krvarenje. Srednji godišnji unos za profilaksu je iznosio 4641 i.j./kg.

Potrebno je napomenuti da godišnja stopa krvarenja (ABR) nije komparabilna između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih studija.

Odrasli/adolescenti koji su imali nisku stopu krvarenja od 0-2 epizoda krvarenja tokom poslednjih šest meseci i koji su primili najmanje 50 doza leka Esperoct su imali mogućnost da budu randomizovani na profilaktičku terapiju svakih 7 dana (75 i.j./kg svakih 7 dana) ili svaka 4 dana (50 i.j./kg svaka 4 dana). Ukupno 55 od 120 podobnih pacijenata je odabralo da budu randomizovani (17 je odabralo doziranje svaka 4 dana, a 38 je odabralo doziranje 75 i.j. svakih 7 dana). ABR za randomizovane pacijente je iznosila 1,77 (0,59; 5,32) za terapiju svaka 4 dana i 3,57 (2,13; 6,00) za profilaksu jednom nedeljno. Devet od ovih pacijenata se vratilo na profilaksu svaka 4 dana tokom randomizovane faze studije. Sveukupno, uključujući sve nastavke ispitivanja, 31 od 61 pacijenata na profilaksi svakih 7 dana se vratilo nazad na terapiju svaka 4 dana.

Profilaksa kod dece (mlađe od 12 godina)

Nije indikovana primena leka Esperoct kod dece mlađe od 12 godina (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

Efikasnost i bezbednost leka Esperoct za profilaktičku terapiju krvarenja su procenjivane u otvorenoj, nekontrolisanoj studiji sa jednom grupom od 68 dece mlađe od 12 godina sa teškim oblikom hemofilije A. Profilaktički efekat leka Esperoct je pokazan primenom doze od 60 i.j. po kg telesne mase (50-75 i.j./kg) dva puta nedeljno. Medijana i procenjena srednja vrednost godišnje stope krvarenja kod dece mlađe od 12 godina koja su primala lek Esperoct dva puta nedeljno su iznosile 1,95 odnosno 2,13 (95% CI: 1,48; 3,06), dok je spontana ABR iznosila 0,00 odnosno 0,58 (95% CI: 0,24; 1,40), traumatska ABR je iznosila 0,00 odnosno 1,52 (95% CI: 1,07; 2,17) i ABR za zglobove je iznosila 0,00 odnosno 1,03 (95% CI: 0,59; 1,81). Od 68 dece mlađe od 12 godina na profilaksi, 29 (42,6%) nije imalo bilo kakvo krvarenje.

Srednji godišnji unos za profilaksu je iznosio 6475 i.j./kg.

Klinička efikasnost leka Esperoct u terapiji epizoda krvarenja i tokom terapije po potrebi

Efikasnost leka Esperoct u terapiji epizoda krvarenja je pokazana kod svih starosnih grupa.

Velika većina krvarenja lečenih lekom Esperoct je bila blage/umerene težine.

Ukupna stopa uspešnosti terapije krvarenja je iznosila 87,7% i 94,4% svih krvarenja lečenih sa 1-2 injekcije.

Kod 12 pacijenata starijih od 18 godina, 1126 krvarenja je lečeno među pacijenatima koji su primali terapiju po potrebi sa prosečnom terapijskom dozom od 38,1 i.j./kg sa srednjim godišnjim unosom od 1457 i.j./kg. Od ukupno 1126 krvarenja, 86,9% je bilo efikasno lečeno sa jednom injekcijom, a 96,8% je bilo efikasno lečeno sa 1-2 injekcije leka Esperoct.

Klinička efikasnost leka Esperoct tokom većih hirurških zahvata

Lek Esperoct je bio efikasan u održavanju hemostaze tokom većih hirurških intervencija sa stopom uspešnosti od 95,6% kod svih izvršenih većih hirurških intervencija (43 od 45 su imali ocenjenu efikasnost kao „odlična“ ili „dobra“).

5.2. Farmakokinetički podaci

Sveukupno, procenjivano je 129 farmakokinetičkih (PK) profila sa pojedinačnom dozom leka Esperoct kod 86 pacijenata (uključujući i 24 pedijatrijska pacijenta uzrasta od 0 do manje od 12 godina).

Sve farmakokinetičke studije sa lekom Esperoct su sprovedene kod prethodno lečenih pacijenata sa teškim oblikom hemofilije A (faktor VIII <1%). Pacijenti su primali pojedinačnu dozu od 50 i.j./kg, i uzorci krvi su prikupljeni pre doziranja i više puta u vremenskom razdoblju do 96 sati nakon doziranja.

Poluvreme eliminacije leka Esperoct je bilo 1,6 puta duže u poređenju sa nemodifikovanim lekovima koji sadrže faktor VIII kod odraslih.

Farmakokinetički parametri

Ukupno 108 farmakokinetičkih profila sa pojedinačnom dozom od 50 i.j./kg leka Esperoct je procenjivano kod 69 pacijenata. Farmakokinetički parametri pojedinačne doze su upoređivani između male dece (uzrasta od 0 do manje od 6 godina) i starije dece (uzrasta od 6 do manje od 12 godina), kao i između adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina) i odraslih (starosti 18 godina i više).

Kako je i očekivano, inkrementalni oporavak je bio niži, dok je klirens prilagođen prema telesnoj masi bio viši kod dece u poređenju sa odraslima i adolescentima. Uopšteno, primećen je trend povećanja inkrementalnog oporavka i smanjenja klirensa (mL/h/kg) sa godinama. Ovo odgovara većem volumenu distribucije po kilogramu telesne mase kod dece u poređenju sa odraslima (Tabela 4).

Farmakokinetički parametri pojedinačne doze ustanovljeni nakon 28 nedelja profilaktičke terapije sa lekom Esperoct su bili u skladu sa inicijalnim farmakokinetičkim parametrima.

Farmakokinetički parametri pojedinačne doze leka Esperoct su navedeni u Tabeli 4. Nije indikovana primena leka Esperoct kod dece mlađe od 12 godina.

Tabela 4 Farmakokinetički parametri pojedinačne doze leka Esperoct od 50 i.j./kg kod dece, adolescenata i odraslih prema starosti, korišćenjem hromogenog testa (srednja vrednost [CV%])

Skraćenice: PIK=površina ispod krive vremenskog profila aktivnosti faktora VIII; $t_{1/2}$ = terminalno poluvreme eliminacije; MRT= srednje vreme zadržavanja (engl. *mean residence time*); CL= klirens; V_{ss} = volumen distribucije u stanju ravnoteže.

^aInkrementalni oporavak i faktor VIII su procenjivani 30 min. nakon doziranja za pacijente starosti 12 godina i više, a 60 min. nakon doziranja (prvi uzorak) za decu mlađu od 12 godina.

^b Proračun je zasnovan na 67 profila.

Kod pacijenata starosti 12 godina i više, srednja vrednost najnižeg nivoa aktivnosti faktora VIII u plazmi u stanju ravnoteže tokom profilaktičke terapije lekom Esperoct dozom od 50 i.j./kg svaka 4 dana je iznosila 3,0 i.j./dL (95% CI: 2,6; 3,4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza ne ukazuje na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

Natrijum-hlorid

L-histidin

Saharoza

Polisorbat 80

L-metionin

Kalcijum-hlorid, dihidrat

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti)

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH vrednosti)

Rastvarač:

Natrijum-hlorid

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima niti rekonstituisati sa drugim inkjekcionim rastvorima osim priloženog rastvarača na bazi natrijum-hlorida.

Rekonstituisani lek se ne sme primeniti u okviru istih cevčica ili kontejnera sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja:

30 meseci, ukoliko se čuva u frižideru (od 2° C do 8° C).

PK parametar N= broj pacijenata	0 do manje od 6 godina N=13	6 do manje od 12 godina N=11	12 do manje od 18 godina N=3	18 godina i stariji N=42
Broj profila	13	11	5	79
Inkrementalni oporavak (i.j./dL) po (i.j./kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Maksimalna aktivnost faktora VIII (i.j./dL) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
$t_{1/2}$ (sati)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
PIK _{inf} (i.j.*sat/dL)	2147 (47)	2503 (42)	3100 (44)	3686 (35)
CL (mL/sat/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
V_{ss} (mL/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
MRT (sati)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Gotov lek se može u okviru navedenog roka upotrebe čuvati:

- na sobnoj temperaturi (najviše 30° C) jednokratno u trajanju do najviše 12 meseci **ili**
- na temperaturi višoj od sobne (od 30° C do 40° C) jednokratno u trajanju do najviše 3 meseca

Kada se jednom izvadi iz frižidera, lek se ne sme ponovno vraćati u frižider.

Zabeležite datum početka čuvanja leka van frižidera i temperaturu čuvanja na spoljašnjem pakovanju leka.

Nakon rekonstitucije:

Potvrđena je fizičko-hemijska stabilnost rekonstituisanog leka ako se čuva:

- 24 sata na temperaturi od 2° C do 8° C ili
- 4 sata na temperaturi do 30° C ili
- 1 sat na temperaturi od 30° C do 40° C, za lek koji se čuvao jednokratno najduže do 3 meseca na temperaturi većoj od sobne (od 30° C do 40° C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek treba upotrebiti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primeni odmah, uslovi i vreme čuvanja do primene leka su odgovornost korisnika i obično ne sme biti duže nego što je naznačeno, osim ako rekonstitucija nije izvršena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Rekonstituisani rastvor treba čuvati u bočici.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2° C do 8° C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za čuvanje na sobnoj temperaturi (do 30°C) ili do 40°C i uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lek Esperoct je dostupan u pakovanjima koji sadrže 500, 1000 ili 2000 i.j.

Prašak:

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo tip I) sa gumenim zatvaračem od hlorbutila, i aluminijumski zatvarač sa plastičnom kapičicom koja se skida u kojoj se nalazi prašak.

Rastvarač:

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric sa graničnikom (polipropilen), gumenim klipom (bromobutil) i zatvaračem (bromobutil) sa kapičicom na vrhu u kome se nalazi 4 mL rastvarača.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze jedna bočica sa praškom, jedan napunjen injekcioni špric sa 4 mL rastvarača, jedan sterilan adapter za bočicu za rekonstituciju, jedan potisni klip (polipropilen) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Esperoct se primenjuje intravenski nakon rekonstitucije praška sa rastvaračem koji se nalazi u špricu. Nakon rekonstitucije rastvor je bistra i bezbojna tečnost, bez vidljivih čestica. Rekonstituisani lek treba vizuelno pregledati na prisustvo vidljivih čestica ili mutnu boju pre primene. Rastvor treba da bude bistar i bezbojan. Rastvor se ne sme upotrebljavati ako je mutan ili ako sadrži taloge.

Za uputstva o rekonstituisanju leka pre primene, pogledajte Uputstvo za lek.

Brzinu primene treba odrediti prema ugodnosti pacijenta u periodu tokom dve minute.

Potreban je i infuzioni set (cevčica i leptir igla), sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri. Ova medicinska sredstva nisu uključena u pakovanje leka Esperoct.

Uvek treba primenjivati aseptičnu tehniku.

Odlaganje

Nakon injekcije, uklonite na bezbedan način špric sa infuzionim setom i bočicu sa adapterom za bočicu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

NOVO NORDISK PHARMA DOO BEOGRAD,
Milutina Milankovića 9 b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Esperoct 500 i.j.

515-01-02670-20-001

Esperoct 1000 i.j.

515-01-02672-20-001

Esperoct 2000 i.j.

515-01-02673-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2021.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00023-2023-8-004 od 22.02.2023.