

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Esperoct 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Esperoct 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Esperoct 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Esperoct 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Esperoct 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Esperoct 4 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Esperoct 5 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Esperoct 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 500 IU turoktokogu alfa pegolu*.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku přibližně 125 IU turoktokogu alfa pegolu.

Esperoct 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1 000 IU turoktokogu alfa pegolu*.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku přibližně 250 IU turoktokogu alfa pegolu.

Esperoct 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1 500 IU turoktokogu alfa pegolu*.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku přibližně 375 IU turoktokogu alfa pegolu.

Esperoct 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 2 000 IU turoktokogu alfa pegolu*.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku přibližně 500 IU turoktokogu alfa pegolu.

Esperoct 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 3 000 IU turoktokogu alfa pegolu*.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku přibližně 750 IU turoktokogu alfa pegolu.

Esperoct 4 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 4 000 IU turoktokogu alfa pegolu*.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku přibližně 1 000 IU turoktokogu alfa pegolu.

Esperoct 5 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 5 000 IU turoktokogu alfa pegolu*.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku přibližně 1 250 IU turoktokogu alfa pegolu.

Účinnost (IU) se udává chromogenní metodou podle Evropského lékopisu. Specifická aktivita turoktokogu alfa pegolu je přibližně 9 500 IU/mg bílkoviny.

Léčivá látka turoktokog alfa pegol je kovalentní konjugát proteinu turoktokog alfa* se 40 kDa polyethylenglykolem (PEG).

*Lidský faktor VIII, vyráběný rekombinantní DNA technologií v buněčné linii derivované z buněk vaječníku čínského křečička. V buněčné kultuře, purifikaci, konjugaci nebo formulaci přípravku Esperoct nejsou použita žádná aditiva humánního ani živočišného původu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna rekonstituovaná injekční lahvička obsahuje 30,5 mg sodíku (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý až téměř bílý.
Rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

pH: 6,9.
Osmolalita: 590 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a prevence krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Esperoct lze používat u všech věkových skupin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Monitorování léčby

Během léčby je doporučeno provádět vhodná stanovení hladin aktivity faktoru VIII, aby bylo možno podle potřeby řídit úpravy režimu dávkování přípravku Esperoct. U jednotlivých pacientů se může jejich odezva na faktor VIII lišit, což se projevuje odlišnými poločasy a přírůstkovou recovery. U pacientů s podváhou nebo nadváhou může dávka založená na tělesné hmotnosti vyžadovat úpravu. V případě závažnějších chirurgických výkonů je nezbytné monitorování substituční léčby faktorem VIII, prováděné měřením aktivity faktoru VIII v plazmě.

Aktivitu faktoru VIII přípravku Esperoct lze měřit konvenčními metodami stanovení faktoru VIII, chromogenní analýzou a jednostupňovým testem. Při použití jednostupňového testu srážení na základě tromboplastinového času (aPTT) *in vitro* ke stanovení aktivity faktoru VIII ve vzorcích krve pacienta mohou být výsledky aktivity faktoru VIII významně ovlivněny jak typem reagentie aPTT, tak referenčním standardem použitým v testu. Při použití jednostupňového testu srážení je třeba se vyhnout některým činidlům na bázi oxidu křemičitého, protože způsobují podhodnocení. Rovněž může dojít k významným nesrovnalostem u výsledků získaných jednostupňovým testem srážení na základě tromboplastinového času (aPTT) a chromogenní metodou podle Evropského lékopisu. To je mimořádně důležité při změně laboratoře a/nebo reagentií použitých v testu.

Dávkování

Dávka, interval dávkování a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení, na cílové úrovni aktivity faktoru VIII a na pacientově klinickém stavu. Počet podávaných jednotek faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které odpovídají současnému standardu koncentrátu podle WHO pro přípravky obsahující faktor VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě je vyjádřena buď v procentech (vztaženo k normální hladině v lidské plazmě) nebo v mezinárodních jednotkách na dl (vztaženo k mezinárodnímu standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity faktoru VIII je ekvivalentní množství faktoru VIII v jednom ml lidské plazmy.

Léčba v případě potřeby a léčba krvácivých příhod

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že jedna mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší aktivitu faktoru VIII v plazmě o 2 IU/dl.

Požadovaná dávka se vypočte podle následujícího vzorce:

Potřebný počet jednotek (IU) = tělesná hmotnost (kg) × požadovaný vzestup faktoru VIII (%) (IU/dl) × 0,5 (IU/kg na IU/dl).

Množství, které má být podáno, a frekvence podání, mají být vždy přizpůsobeny klinické účinnosti v individuálním případě.

Pokyny k dávkování přípravku Esperoct u léčby v případě potřeby a léčby krvácivých příhod uvádí tabulka 1. Hladiny aktivity faktoru VIII v plazmě mají být udržovány minimálně na uvedených hladinách v plazmě (v IU na dl nebo % normálu). U léčby krvácení lze podávat maximální jednotlivou dávku přípravku Esperoct 75 IU/kg a maximální celkovou dávku 200 IU/kg/24 hodin.

Tabulka 1 Pokyny k léčbě krvácivých příhod přípravkem Esperoct

Stupeň krvácení	Požadovaná hladina faktoru VIII (IU/dl nebo % normálu) ^a	Frekvence dávek (v hodinách)	Délka trvání léčby
Mírné Časný hemartros, mírné krvácení do svalů nebo do dutiny ústní	20-40	12-24	Dokud nedojde k zastavení krvácení
Středně závažné Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů, hematom	30-60	12-24	Dokud nedojde k zastavení krvácení
Závažná nebo život ohrožující krvácení	60-100	8-24	Dokud nepomine ohrožení

^a Požadovaná dávka je určena podle následujícího vzorce:

Potřebný počet jednotek (IU) = tělesná hmotnost (kg) × požadovaný vzestup faktoru VIII (%) (IU/dl) × 0,5 (IU/kg na IU/dl).

Perioperační péče

Výše dávky a intervaly podávání u chirurgických výkonů závisí na daném výkonu a místních postupech. Maximální jednorázová dávka přípravku Esperoct, kterou lze podat, je 75 IU/kg a maximální celková dávka je 200 IU/kg/24 hodin.

Frekvenci dávek a délku léčby je vždy nutno individuálně upravit podle klinické odezvy jednotlivce.

Tabulka 2 uvádí obecná doporučení pro dávkování přípravku Esperoct v perioperační péči. Je třeba věnovat pozornost udržení aktivity faktoru VIII v cílovém rozmezí nebo nad ním.

Tabulka 2 Pokyny k dávkování přípravku Esperoct v perioperační péči

Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina FVIII (%) (IU/dl) ^a	Frekvence dávek (v hodinách)	Délka léčby
Menší chirurgický výkon Včetně extrakce zubu	30-60	Do jedné hodiny před chirurgickým výkonem Podle potřeby po 24 hodinách opakovat	Jednorázová dávka nebo opakování injekce každých 24 hodin alespoň 1 den, dokud nedojde k zahojení
Velké chirurgické výkony	80-100 (před a po operaci)	Do jedné hodiny před operací k dosažení aktivity faktoru VIII v cílovém rozmezí Opakovat každých 8 až 24 hodin k udržení aktivity faktoru VIII v cílovém rozmezí	Opakovat injekci podle potřeby každých 8 až 24 hodin, dokud není dosaženo dostatečného zahojení rány Zvážit pokračování léčby dalších 7 dnů k udržení aktivity faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl)

^a Požadovaná dávka je určena podle následujícího vzorce:

Potřebný počet jednotek (IU) = tělesná hmotnost (kg) × požadovaný vzestup faktoru VIII (%) (IU/dl) × 0,5 (IU/kg na IU/dl).

Profylaxe

Doporučená dávka pro dospělé je 50 IU přípravku Esperoct na kg tělesné hmotnosti každé 4 dny.

Úpravy dávek a intervaly podávání lze zvážit na základě dosažených hladin faktoru VIII a individuální tendence ke krvácení.

Pediatrická populace

Doporučená dávka u dospívajících (12 let a starších) je stejná jako u dospělých.

Doporučená dávka pro profylaxi u dětí do 12 let je 65 IU na kg tělesné hmotnosti (50-75 IU/kg) podávaná dvakrát týdně. Úpravy dávek a intervaly podávání lze zvážit na základě dosažených hladin faktoru VIII a individuální tendence ke krvácení.

Více podrobností o pediatrické léčbě viz body 4.4, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Esperoct je určen k intravenóznímu podání.

Esperoct má být podáván intravenózní injekcí (přibližně po dobu 2 minut) po rekonstituci prášku se 4 ml přiloženého rozpouštědla (roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známá alergická reakce na křeččí protein.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

Při používání přípravku Esperoct se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce alergického typu. Přípravek obsahuje stopy křeččích proteinů, které mohou u některých pacientů vyvolat alergické reakce. Objeví-li se příznaky hypersenzitivity, musí být pacienti poučeni o tom, aby okamžitě přerušili léčbu léčivým přípravkem a kontaktovali svého lékaře. Pacienti musí být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí včetně kopřivky, generalizované kopřivky, tlaku na prsou, sípotu, hypotenze a anafylaxe.

V případě šoku je nutno nasadit standardní lékařskou léčbu šokového stavu.

Inhibitory

Známou komplikací léčby u individuálních případů hemofilie A je vznik neutralizačních protilátek (inhibitorů) proti faktoru VIII. Těmito inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG působící proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantitativně udávány v Bethesda jednotkách (BU) na ml plazmy pomocí modifikované analýzy. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 50 dnů expozice, ale trvá po celý život, ačkoli toto riziko není běžné.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně všichni pacienti léčení přípravky obsahujícími koagulační faktor VIII musí být pečlivě sledováni z hlediska vzniku inhibitorů vhodnými klinickými vyšetřeními a laboratorními testy. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není dosaženo kontroly krvácení příslušnou dávkou, musí být provedeny testy na přítomnost inhibitoru faktoru VIII.

U pacientů s vysokými hladinami inhibitorů, může být léčba faktorem VIII neúčinná, a je třeba zvážit jiné léčebné možnosti. Léčba takovýchto pacientů musí být prováděna lékařem se zkušeností v péči o pacienty s hemofilií a s inhibitory faktoru VIII.

Snížená aktivita faktoru VIII u dříve léčených pacientů

Na základě postmarketingových hlášení byla u dříve léčených pacientů (PTP) hlášena snížená aktivita faktoru VIII při absenci detekovatelných inhibitorů faktoru VIII. Snížená aktivita faktoru VIII byla pozorována v době přechodu na přípravek Esperoct a v některých případech mohla být spojena s protilátkami proti PEG. Při změně léčby je třeba zvážit vhodné stanovení aktivity faktoru VIII. Další informace viz bod 4.8.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční terapie s faktorem VIII zvyšovat kardiovaskulární riziko.

Komplikace spojené s použitím katétru

Pokud je požadováno použití centrálního žilního přístupového zařízení (CVAD), je nutno zvážit riziko komplikací spojené s jeho použitím, včetně lokálních infekcí, bakteriemie a trombózy v místě katétru.

Pediatrická populace

Uvedená varování a preventivní opatření platí pro dospělé a děti.

Snížená přírůstková recovery faktoru VIII u dříve neléčených pacientů

U 31 z 59 dříve neléčených pacientů (PUP) byla v klinických studiích pozorována snížená přírůstková recovery faktoru VIII (IR) při absenci detekovatelných inhibitorů faktoru VIII. Z toho 14 pacientů mělo pouze jedno měření nízkého IR, zatímco 17 pacientů mělo 2 nebo více po sobě jdoucích nízkých hodnot IR vyskytujících se v rozmezí 5 až 10 ED. Snížená IR byla dočasná a vrátila se na $> 0,6$ (IU/dl)/(IU/kg) mezi 15 až 70 ED. Snížená IR byla pozorována se zvyšujícími se titry antiPEG IgG u PUP bez inhibitorů faktoru VIII. Následná nízká IR by mohla být potenciálně spojena se sníženou účinností během tohoto časového období. Doporučuje se monitorování pediatrických pacientů, včetně sledování aktivity faktoru VIII po dávce. Pokud není krvácení kontrolováno doporučenou dávkou přípravku Esperoct anebo není dosaženo očekávaných úrovní aktivity faktoru VIII při absenci inhibitorů FVIII, zvažte úpravu dávky, frekvenci dávkování nebo vysazení přípravku.

Pomocné látky, které je nutno vzít v úvahu

Tento léčivý přípravek obsahuje 30,5 mg sodíku v jedné rekonstituované injekční lahvičce, což odpovídá 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků obsahujících lidský koagulační faktor VIII (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S faktorem VIII nebyly prováděny žádné reprodukční studie na zvířatech. Na základě vzácného výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti týkající se použití faktoru VIII během těhotenství a v období kojení k dispozici. Proto lze faktor VIII během těhotenství a v období kojení použít, pouze pokud je to jednoznačně indikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Esperoct nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzácně byly pozorovány hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, třesavku, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tlak na prsou, brnění, zvracení, sípot) a mohou v některých případech vyústit v těžkou anafylaxi (včetně šoku).

Velmi vzácně byl pozorován vznik protilátek proti křeččím proteinům se spojenou hypersenzitivitou.

U pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku Esperoct, může dojít k rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů). Jestliže dojde ke vzniku těchto inhibitorů, projeví se to jako nedostačující klinická odpověď. V takových případech se doporučuje vyhledat specializované centrum pro léčbu hemofilie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků pozorované napříč šesti klinickými studiemi u celkem 270 PTP a 81 PUP se závažnou hemofilií A (< 1% aktivita endogenního faktoru VIII) a nemají anamnézu přítomnosti inhibitorů, jsou uvedeny v tabulce 3. Kategorie nežádoucích účinků uvedených v tabulce 3 jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3 Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence (PTP)	Frekvence (PUP)
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII*	Méně časté	Velmi časté**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění	Časté	-
	Erytém	Časté	Časté
	Vyrážka	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě aplikace injekce***	Časté	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita na léčivý přípravek	-	Časté
	Hypersenzitivita	Méně časté	-
Vyšetření	Snížená hladina koagulačního faktoru VIII	Není známo****	-

* Pacient s potvrzeným inhibitorem faktoru VIII byl identifikován počátečním výsledkem testu inhibitoru $\geq 0,6$ jednotek Bethesda (BU), který byl prokázán druhým vzorkem odebraným nejpozději do 2 týdnů.

** Zahnuje pacienty s potvrzeným inhibitorem faktoru VIII u rizikových pacientů (s nejméně 10 dny expozice).

*** Preferované termíny zahrnuté v reakcích v místě vpichu: Reakce v místě injekce, hematom v místě vpichu do cévy, reakce v místě infuze, erytém v místě injekce, vyrážka v místě injekce, bolest v místě vpichu do cévy a otok v místě injekce.

**** Na základě postmarketingových hlášení.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Inhibitory faktoru VIII

Jeden potvrzený případ inhibitoru faktoru VIII se objevil u 18letého pacienta, který byl dříve na profylaktické léčbě s přípravkem Esperoct. Pacient měl inverzi genu intron 22 faktoru VIII a byl ve vysokém riziku vzniku inhibitorů faktoru VIII.

Ve srovnání s jinými přípravky s faktorem VIII není při léčbě přípravkem Esperoct prokázáno zvýšené riziko rozvoje inhibitoru faktoru VIII.

Protilátky proti léčivému přípravku

Jednalo se o jeden případ perzistentních protilátek proti léčivému přípravku současně s potvrzeným případem inhibitorů faktoru VIII (viz výše *inhibitory faktoru VIII*). Tři pacienti měli po podání přípravku Esperoct přechodně pozitivní výsledky testů na protilátky proti léčivému přípravku, avšak nemohla být stanovena korelace s nežádoucími příhodami.

Protilátky proti PEG

Během programu klinické studie mělo třicet sedm pacientů před podáním přípravku Esperoct již existující protilátky proti PEG. Dvacet z 37 pacientů mělo po podání přípravku Esperoct protilátky proti PEG negativní. U sedmnácti pacientů se vyvinuly přechodné protilátky proti PEG s nízkým titrem. Nebyla stanovena žádná korelace s nežádoucími příhodami.

Z postmarketingových hlášení vyplývá, že v době přechodu na přípravek Esperoct byl rovněž pozorován výskyt protilátek proti PEG. U některých pacientů mohly být protilátky proti PEG spojeny s nižší než očekávanou hladinou aktivity FVIII.

Pediatrická populace

Nebyl pozorován žádný rozdíl v profilu bezpečnosti přípravku Esperoct mezi dětmi a dospělými pacienty s předchozí léčbou.

U některých PUP bylo pozorováno dočasné snížení nárůstu faktoru VIII v nepřítomnosti detekovatelných inhibitorů faktoru VIII (další podrobnosti viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragika, krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02BD02.

Mechanismus účinku

Turoktokog alfa pegol je purifikovaný rekombinantní lidský faktor VIII (rFVIII) s polyethylenglykolem (PEG) o molekulové hmotnosti 40kDa konjugovaným na protein. PEG je připojen k O-glykanu ve zkrácené B-doméně rFVIII (turoktokog alfa). Mechanismus účinku turoktokogu alfa pegolu je založen na doplnění deficientního nebo chybějícího faktoru VIII u pacientů s hemofilií A.

Jakmile je turoktokog alfa pegol aktivován trombinem v místě poranění, B-doména obsahující část PEG a oblast a3 jsou odštěpeny, čímž se vytváří aktivovaný rekombinantní faktor VIII (rFVIIIa), který je strukturou podobný přirozenému faktoru VIIIa.

Komplex faktoru VIII s von Willebrandovým faktorem je tvořen dvěma molekulami (faktor VIII a von Willebrandův faktor) s odlišnými fyziologickými funkcemi. Po aplikaci injekce pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže v krevním oběhu pacienta na von Willebrandův faktor. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin pak konvertuje fibrinogen na fibrin a umožní tak tvorbu sraženiny. Hemofilie A je dědičná porucha krevní srážlivosti vázaná na chromozom X, jejíž příčinou je snížená hladina faktoru VIII:C a vede k silnému krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů buď spontánně, nebo v důsledku úrazu nebo chirurgického výkonu. Při substituční léčbě faktorem VIII se hladiny plazmatického faktoru VIII zvýší, tím dojde k dočasné úpravě deficitu faktoru a tím také k úpravě sklonu ke krvácení.

Klinická účinnost během profylaxe a léčba krvácivých příhod

Klinická účinnost přípravku Esperoct k profylaxi a léčbě krvácení byla zkoumána v sedmi prospektivních multicentrických klinických studiích. Všichni pacienti trpěli závažnou hemofilií A.

Je důležité, že roční míra krvácení (ABR) není srovnatelná mezi různými koncentráty faktorů a mezi různými klinickými studiemi.

Profylaxe u dospělých/dospívajících

Účinnost přípravku Esperoct v profylaxi a léčbě krvácení byla hodnocena v otevřené, nekontrolované studii u dospívajících a dospělých pacientů se závažnou hemofilií A od 12 let věku. Profylaktický účinek přípravku Esperoct byl prokázán při dávkování 50 IU na kg tělesné hmotnosti každé 4 dny nebo každé 3–4 dny (2krát týdně) u 175 pacientů. Střední roční hodnota míry výskytu krvácení (ABR) u dospělých a dospívajících, kteří dostávají Esperoct byla 1,18 (Mezikvartilové rozpětí IQR: 0,00;4,25), zatímco spontánní ABR byla 0,00 (IQR: 0,00;1,82), traumatická ABR byla 0,00 (IQR: 0,00;1,74) a kloubní ABR byla 0,85 (IQR: 0,00;2,84). Při zahrnutí imputací (nahrazení chybějících údajů za vyloučené pacienty substituovanou hodnotou), byla odhadovaná průměrná hodnota ABR pro všechny krvácení 3,70 (95% CI: 2,94; 4,66). Ze 175 dospělých/dospívajících na profylaxi se u 70 (40 %) nevyskytlo žádné krvácení. Průměrná roční spotřeba pro profylaxi byla 4 641 IU/kg.

Dospělí/dospívající, kteří měli nízkou míru výskytu krvácení 0-2 krvácivé příhody během minulých 6 měsíců a dostali alespoň 50 dávek přípravku Esperoct, měli možnost být randomizováni k profylaktické léčbě každých 7 dnů (75 IU/kg každých 7 dnů) nebo každé 4 dny (50 IU/kg každé 4 dny). Celkem 55 ze 120 způsobilých pacientů se rozhodlo pro randomizaci (17 pro dávkování každé 4 dny a 38 pro dávkování 75 IU každých 7 dnů). Hodnota ABR u randomizovaných pacientů byla 1,77 (0,59; 5,32) u léčby každé 4 dny a 3,57 (2,13; 6,00) pro profylaxi jednou týdně. Devět z těchto pacientů se během randomizované studijní fáze vrátilo zpět k profylaxi každé 4 dny. Celkově, včetně všech rozšíření, se k léčbě každé 4 dny vrátilo 31 z 61 pacientů, kteří byli léčeni každých 7 dní.

Profylaxe u dříve léčených pacientů (PTP) (pod 12 let)

Účinnost a bezpečnost přípravku Esperoct u profylaktické léčby a léčby krvácivých epizod v případě potřeby byly hodnoceny v otevřené, nekontrolované jednoramenné studii u 68 dětí do 12 let věku se závažnou hemofilií A. Profylaktický účinek přípravku Esperoct byl prokázán u průměrné profylaktické dávky 64,7 IU na kg tělesné hmotnosti dvakrát týdně. Střední a odhadovaná průměrná roční hodnota výskytu krvácení u dětí do 12 let, které dostávaly Esperoct dvakrát týdně, byla 1,95 a 2,13 (95% CI: 1,48;3,06), přičemž spontánní ABR byla 0,00 a 0,58 (95% CI: 0,24;1,40), traumatická ABR byla 0,00 a 1,52 (95% CI: 1,07;2,17) a kloubní ABR byla 0,00 a 1,03 (95% CI: 0,59;1,81). Z 68 dětí do 12 let na profylaxi se u 29 (42,6 %) nevyskytlo žádné krvácení. Průměrná roční spotřeba pro profylaxi byla 6 475 IU/kg.

Vzhledem k dlouhému trvání studie někteří pacienti překročili věkovou skupinu, do které byli původně zařazeni: někteří pacienti < 6 let také přispěli do věkové kategorie 6-11 let a někteří pacienti ve věkové skupině 6-11 let postoupili do věkové kategorie dospívajících. Hlavní výsledky účinnosti u pacientů < 12 let rozdělené podle hlavní a prodloužené fáze jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4 **Roční míra krvácení (ABR) ve studii pediatrických PTP podle skutečných věkových skupin (hlavní a prodloužená fáze) - kompletní sada analýz**

Věk pacienta*	Hlavní fáze		Prodloužená fáze	
	0-5 let (n=34)	6-11 let (n=34)	0-5 let (n=27)	6-11 let (n=53)
Počet krvácení	30	32	41	134
Průměrná doba léčby (roky)	0,46	0,51	4,79	4,86
Celková ABR				
Průměr odhadnutý metodou Poisson (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)
Medián (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)

*někteří pacienti přispěli do obou věkových skupin

Profylaxe u dříve neléčených pacientů (PUP) (mladších 6 let)

Účinnost a bezpečnost přípravku Esperoct byly hodnoceny v mezinárodní nerandomizované otevřené studii fáze 3. Preprofylaxe (volitelná léčba na vyžádání při krvácivých epizodách anebo dávkování

60 IU/kg v intervalech delších než týden, dokud subjekt nedosáhne 20 dnů expozice (ED) nebo nedovrší 24 měsíců věku) a profylaktická léčba krvácení byly hodnoceny u 81 PUP mladších 6 let s těžkou hemofilií A. Z celkového počtu 81 pacientů začalo 55 pacientů s preprofylaxi a 42 z těchto pacientů pak přešlo na profylaxi. Celkem 69 pacientů dostávalo profylaxi s průměrnou profylaktickou dávkou 68,9 IU na kg tělesné hmotnosti dvakrát týdně.

Profylaktický účinek přípravku Esperoct u PUP mladších 6 let s těžkou hemofilií A byl prokázán s mediánem a odhadovanou průměrnou roční mírou krvácení 1,35 a 1,76 (95% CI: 1,26; 2,46).

Průměrná roční spotřeba u 69 PUP na profylaxi byla 5 395 IU/kg.

Hlavní výsledky účinnosti u PUP na profylaxi rozdělené podle hlavní a prodloužené fáze jsou shrnuty v tabulce 5.

Table 5 **Roční míra krvácivosti (ABR) ve studii pediatrických PUP (hlavní a prodloužená fáze) - kompletní sada analýz**

	Hlavní fáze (n=69)	Prodloužená fáze (n=55)
Počet krvácení	124	223
Průměrná doba léčby (roky)	0,60	2,83
Celková ABR		
Průměr odhadnutý metodou Poisson (95% CI)	2,98(2,16; 4,10)	1,43 (0,98; 2,10)
Medián (IQR)	2,49(0,00; 5,22)	0,73 (0,00; 2,57)

Ve studii bylo po expozici přípravku Esperoct hlášeno celkem 56 nežádoucích účinků u 43 z 81 pacientů a celkem 80 závažných nežádoucích účinků u 48 pacientů vystavených přípravku Esperoct.

U 31 z 59 PUP bez inhibitorů bylo po expozici přípravku Esperoct pozorováno dočasné snížené přírůstkové recovery IR faktoru VIII. U 17 PUP bylo po sobě naměřeno snížení IR, všechny tyto subjekty měly protilátky antiPEG IgG. Souvislost mezi antiPEG protilátkami a nízkou IR nelze vyloučit.

Klinická účinnost přípravku Esperoct v léčbě krvácivých příhod a během léčby v případě potřeby

Účinnost přípravku Esperoct v léčbě krvácivých příhod byla prokázána u všech věkových skupin PTP. Naprostá většina krvácení léčených přípravkem Esperoct byla co do závažnosti mírná/středně závažná. Celková hemostatická úspěšnost léčby krvácení u PTP byla 84,4 %.

Úspěšnost hemostatické léčby krvácení podle věkových skupin u PTP byla 89,4 % (0–5 let), 82,6 % (6–11 let), 78,9 % (12–17 let) a 84,9 % (\geq 18 let), v uvedeném pořadí; a 94,2 % všech krvácení bylo vyřešeno 1–2 injekcemi.

Účinnost přípravku Esperoct při léčbě krvácivých příhod byla prokázána u PUP < 6 let. Celková úspěšnost hemostatické léčby krvácení byla 91,9 % a 93,3 % úspěšně léčených krvácení bylo vyřešeno 1–2 injekcemi.

V pivotní studii se 12 pacientů nad 18 let věku rozhodlo setrvat na léčbě v případě potřeby. U těchto pacientů bylo 1 270 krvácení léčeno s průměrnou léčebnou dávkou 37,5 IU/kg (20–75 IU/kg). 97 % celkového počtu krvácení bylo účinně léčeno 1-2 injekcemi přípravku Esperoct.

Klinická účinnost přípravku Esperoct během chirurgického výkonu

Hemostatický účinek přípravku Esperoct při chirurgických výkonech byl hodnocen ve čtyřech studiích, z nichž jedna byla zaměřená na chirurgické výkony.

Ve studii zaměřené na chirurgické výkony bylo provedeno 49 velkých chirurgických výkonů u 35 dříve léčených dospívajících a dospělých pacientů. V den výkonu byla pacientům podána předoperační průměrná dávka 55,7 IU/kg (rozmezí: 27,2–86,2 IU/kg) a pooperační průměrná dávka

byla 30,7 IU/kg (rozmezí: 10,1–58,8 IU/kg). Celková míra hemostatické úspěšnosti přípravku Esperoct během velkého chirurgického výkonu byla 95,9 %, přičemž hemostatická účinnost byla hodnocena jako vynikající nebo dobrá u 47 ze 49 provedených velkých výkonů.

Ve dvou studiích s dříve léčenými dětmi (ve věku < 12 let) podstoupilo 24 pacientů 46 chirurgických výkonů, z nichž pouze 1 byl kategorizován jako velký, s úspěšnou hemostatickou odpovědí. Menší chirurgické výkony u těchto pacientů byly bez jakýchkoliv komplikací, ačkoli hemostatická účinnost a hladiny FVIII nebyly během těchto operací sledovány. U 26 dříve neléčených dětí (ve věku < 6 let) ve studii PUP byl zaznamenán úspěšný hemostatický efekt u všech 4 velkých chirurgických výkonů a u 25 ze 30 menších výkonů. Přípravek Esperoct byl podáván podle uvážení zkoušejících v souladu s doporučeními týkajícími se dávkování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celkem bylo hodnoceno 129 farmakokinetických (PK) profilů po jednorázové dávce přípravku Esperoct u 86 pacientů (včetně 24 dětských pacientů ve věku 0 až 12 let).

Všechny farmakokinetické studie s přípravkem Esperoct byly prováděny u pacientů trpících závažnou hemofilií A (faktor VIII $\leq 1\%$), kteří již byli dříve léčeni. Pacienti dostali jednorázovou dávku 50 IU/kg. Krevní vzorky byly odebrány před podáním dávky a v několika časových bodech do 96 hodin po podání dávky.

Poločas přípravku Esperoct byl u dospělých 1,6krát delší v porovnání s přípravky na bázi nepegylovaného faktoru VIII.

Farmakokinetické parametry

U 69 pacientů bylo hodnoceno celkem 108 farmakokinetických profilů po jednorázové dávce 50 IU/kg přípravku Esperoct. Farmakokinetické parametry po jednorázové dávce jsou srovnatelné při porovnání malých dětí (0 až 6 let) a starších dětí (6 až 12 let) a při porovnání dospívajících (12 až 17 let) a dospělých (18 let a více).

Podle očekávání se přírůstková recovery jevila nižší, zatímco clearance upravená podle tělesné hmotnosti se zdála vyšší u dětí v porovnání s dospělými a dospívajícími. Obecně byl pozorován trend nárůstu přírůstkové recovery a poklesu clearance (ml/hod/kg) s věkem. To odpovídá většímu objemu rozložení na kilogram tělesné hmotnosti u dětí v porovnání s dospělými (tabulka 6).

Farmakokinetické parametry po jednorázové dávce, stanovené po 28 týdnech profylaktické léčby přípravkem Esperoct, se shodovaly s počátečními farmakokinetickými parametry.

Farmakokinetické parametry při jednorázové dávce přípravku Esperoct jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Farmakokinetické parametry při jednorázové dávce přípravku Esperoct 50 IU/kg u PTP podle věku s použitím chromogenního stanovení (geometrický průměr [CV%])

Farmakokinetický parametr	0 až pod 6 let (n = 13)	6 až pod 12 let (n = 11)	od 12 do 18 let (n = 3)	18 let a výše (n = 42)
Počet profilů	13	11	5	79
IR (IU/dL) na (IU/kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Maximální aktivita faktoru VIII (IU/dl) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (hodin)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC _{inf} (IU* ^a hod/dl)	2 147 (47)	2 503 (42)	3 100 (44)	3 686 (35)

CL (ml/hod/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 (hod)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Zkratky: AUC = plocha pod časovým profilem aktivity faktoru VIII; t_{1/2} = terminální poločas; MRT = střední rezidenční čas; CL = clearance; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu; IR = přírůstková recovery.

^a Přírůstková recovery a faktor VIII byly hodnoceny 30 minut po podání dávky u pacientů od 12 let a 60 minut po podání dávky (první vzorek) u dětí pod 12 et věku.

^b Výpočet je založen na 67 profilech.

V pediatrické studii PUP byla IR hodnocena u 46 pacientů mladších 6 let po prvním podání s geometrickým průměrem (CV %) 1,76 (34) [IU/dl]/[IU/kg]. U 17 z 59 PUP bez inhibitorů došlo k po sobě jdoucím měřením (tj. 2 nebo více) dočasného snížení IR během 5 až 10 ED (další podrobnosti viz bod 4.4).

Průměrná minimální aktivita faktoru VIII pro PTP a PUP podle věku je shrnuta v tabulce 7.

Tabulka 7 Odhadovaný průměr minimální aktivity faktoru VIII u PTP a PUP podle věku

Minimální aktivita faktoru VIII	PTP 60 IU/kg profylaxe přípravkem Esperoct dvakrát týdně		PTP 50 IU/kg profylaxe přípravkem Esperoct každý 4. den		PUPs 60 IU/kg profylaxe přípravkem Esperoct dvakrát týdně
	0-5 let	6-11 let	12-17 let	≥ 18 let	0-5 let
Věkové skupiny na počátku	0-5 let	6-11 let	12-17 let	≥ 18 let	0-5 let
Počet pacientů přispívajících k analýze	31	34	23	143	81
Počet minimálních hodnot zahrnutých do analýzy	144	161	112	722	355
Počet minimálních hodnot pod LLOQ	62	43	16	107	128 ^a
Výsledky smíšeného modelu ^b :					
Průměrná minimální aktivita faktoru VIII (IU/dl)	1,2	2,0	2,7	3,0	1,5
95% CI	0,8; 1,6	1,5; 2,7	1,8; 4,0	2,6; 3,5	1,1; 1,9

Zkratky: LLOQ = dolní mez stanovitelnosti

^a Plazmatické aktivity pod spodní mezí stanovitelnosti (LLOQ) 0,009 IU/ml jsou nastaveny na polovinu LLOQ (0,0045 IU/ml).

^b Smíšený model na logaritmičsky transformovaných plazmatických aktivitách faktoru VIII s věkovou skupinou jako fixním efektem a pacientem jako náhodným efektem. Samostatné modelování je provedeno pro každou profylaktickou léčbu (tj. pro každou frekvenci podávání). Minimální hodnota je prezentována zpětně transformovaná do přirozené škály.

Do analýz jsou zahrnuta pouze měření před dávkou získaná v ustáleném stavu pro danou profylaxi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Chlorid sodný
Histidin
Sacharosa (E 473)
Polysorbát 80 (E 433)
Methionin
Dihydrát chloridu vápenatého
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E 507)

Rozpouštědlo

Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rekonstituován s jinými injekčními roztoky než je dodané rozpouštědlo chloridu sodného.

Rekonstituovaný přípravek nesmí být podán stejnou hadičkou nebo ve stejné nádobce s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička (před rekonstitucí):

3 roky při uchování v chladničce (2 °C – 8 °C).

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při:

- pokojové teplotě (≤ 30 °C) po jedno období nepřesahující 1 rok
- nebo**
- vyšší než pokojové teplotě (> 30 °C až 40 °C) po jedno období nepřesahující 3 měsíce

Jakmile je přípravek uchováván mimo chladničku, nesmí být vrácen zpět k uchování do chladničky.

Poznačte si na vyznačené místo na krabici začátek uchování mimo chladničku a teplotu uchování.

Po rekonstituci (500 IU, 1 000 IU, 1 500 IU, 2 000 IU, 3 000 IU)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu:

- 24 hodin při uchování v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo
- 4 hodiny při ≤ 30 °C nebo
- 1 hodinu mezi > 30 °C a 40 °C, pouze v případě, že byl přípravek uchováván při vyšší než pokojové teplotě (> 30 °C až 40 °C) před rekonstitucí po dobu nepřesahující 3 měsíce.

Po rekonstituci (4 000 IU, 5 000 IU)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu:

- 24 hodin při uchování v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo

- 4 hodiny při ≤ 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska je nutno přípravek použít okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele a obvykle se tato doba nedoporučuje delší, než je uvedeno výše, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Rekonstituovaný roztok má být uchováván v injekční lahvičce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Platí pro 500 IU, 1 000 IU, 1 500 IU, 2 000 IU, 3 000 IU

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku při pokojové teplotě (≤ 30 °C nebo až 40 °C) a podmínky uchovávání po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

Platí pro 4 000 IU, 5 000 IU

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku při pokojové teplotě (≤ 30 °C) a podmínky uchovávání po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení přípravku Esperoct obsahuje:

- 1 skleněnou injekční lahvičku (sklo třídy I) s práškem, uzavřenou chlorbutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhávacím víčkem
- 1 sterilní adaptér injekční lahvičky pro rekonstituci
- 1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 4 ml rozpouštědla s polypropylenovým uzávěrem zpětného chodu, brombutylovým pryžovým pístem a brombutylovým pryžovým víčkem hrotu
- 1 nástavec pístu (zhotovený z polypropylenu).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Esperoct je určen k intravenóznímu podání po rekonstituci prášku v rozpouštědle dodávaném v injekční stříkačce. Po rekonstituci roztok vypadá jako čirá a bezbarvá tekutina bez viditelných částic. Rekonstituovaný léčivý přípravek je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizorodé částičky nebo zda není zabarvený. Roztok má být čirý a bezbarvý. Roztok nepoužívejte, pokud je zakalený či obsahuje usazeniny.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v příbalové informaci.

Rychlost podávání je nutno stanovit tak, aby vyhovovala pacientovi, přibližně po dobu 2 minut.

Budete také potřebovat infuzní soupravu (motýlkovou jehlu s hadičkou), sterilní alkoholové tampony, gázové polštářky a náplasti. Tyto pomůcky nejsou součástí balení přípravku Esperoct.

Vždy dodržujte aseptickou techniku.

Likvidace

Po aplikaci bezpečně zlikvidujte injekční stříkačku s infuzní soupravou a injekční lahvičku s adaptérem injekční lahvičky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 9. února 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU 10/2024

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.