

Esperoct



Novo Nordisk

Pulver och lösning till injektionsvätska, lösning 500 IE
(Pulvret är vitt till benvitt. Vätskan är klar och färglös.)

Hemostatika, koagulationsfaktor VIII

Aktiv substans:

Turoktokog alfa pegol

ATC-kod:

B02BD02

Läkemedel från Novo Nordisk omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Esperoct pulver och lösning till injektionsvätska, lösning 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE och 3000 IE

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 02/2024.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Behandling och profylax mot blödning hos patienter, 12 år och äldre, med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Känd allergi mot hamsterprotein.

Dosering

Behandling ska initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Övervakning av behandling

Under behandlingens gång rekommenderas lämplig bestämning av faktor VIII-aktivitetsnivåer för att, vid behov, ge vägledning om dosjusteringar av Esperoct. Enskilda patienter kan svara olika på faktor VIII, uppvisa olika halveringstider och inkrementella utbyten. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga eller överviktiga patienter. I synnerhet vid stora kirurgiska ingrepp är övervakning av substitutionsbehandlingen med faktor VIII genom mätning av faktor VIII-aktiviteten i plasma nödvändig.

Faktor VIII-aktiviteten av Esperoct kan mätas genom användning av de konventionella faktor VIII-metoderna; den kromogena metoden och enstegstest.

Vid användning av ett *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-baserat enstegs koagulationstest för bestämning av faktor VIII-aktivitet i patienters blodprov, kan resultaten av faktor VIII-aktiviteten i plasma påverkas signifikant av både aPTT-reagenstypen och referensstandarden som används i testet. Vid användning av enstegs koagulationstest ska vissa kiseldioxidbaserade reagens undvikas eftersom de kan orsaka underskattning. Det kan även vara signifikanta skillnader mellan testresultaten som erhålls med aPTT-baserade enstegs koagulationstest och den kromogena metoden enligt Ph. Eur. Detta är särskilt viktigt vid byte av laboratorium och/eller reagens som används i testet.

Dosering

Dosen, doseringsintervallet och substitutionsbehandlingsens längd beror på faktor VIII-bristens allvarlighetsgrad, på blödningens lokalisation och omfattning, på målvärdet för faktor VIII-aktivitet samt patientens kliniska tillstånd. Antalet enheter faktor VIII som administreras uttrycks i internationella enheter (IE), som relaterar till gällande WHO-standard för koncentration av faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till normala nivån i human plasma) eller i internationella enheter per dl (i förhållande till gällande internationell standard för faktor VIII i plasma).

En internationell enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar mängden faktor VIII i en ml human plasma.

Behandling vid behov och behandling av blödningsepisoder

Beräkningen av erforderlig dos av faktor VIII baseras på att man empiriskt funnit att 1 internationell enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl.

Den erforderliga dosen beräknas med följande formel:

Erforderliga antal enheter (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad faktor VIII-ökning (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl).

Mängden som ska administreras och administreringsfrekvensen ska alltid anpassas efter den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Vägledning för dosering av Esperoct för behandling vid behov och behandling av blödningsepisoder finns i tabell 1. Nivån av faktor VIII-aktivitet i plasma ska bibehållas vid eller över de plasmanivåer som beskrivs (i IE per dl eller % av normal). För behandling av blödningar kan en maximal enkeldos om 75 IE/kg av Esperoct och en maximal total dos om 200 IE/kg/24 timmar administreras.

Tabell 1 Vägledning för behandling av blödningsepisoder med Esperoct

Grad av blödning	Erforderlig faktor VIII-nivå (IE/dl eller % av normal) ^a	Doserings-frekvens (timmar)	Behandlingslängd
Lindrig	20-40	12-24	Tills blödningen har upphört

Tidig hemartros, lindrig muskelblödning eller lindrig munblödning			
Måttlig Mer omfattande hemartros, muskelblödning, hematom	30-60	12-24	Tills blödningen har upphört
Allvarliga eller livshotande blödningar	60-100	8-24	Tills det kritiska tillståndet har upphört

^a Den erforderliga dosen beräknas med följande formel:

Erforderliga antal enheter (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad faktor VIII-ökning (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl).

Perioperativt omhändertagande

Dosnivån och doseringsintervallen vid kirurgi beror på ingreppet och lokal praxis. En maximal enkeldos Esperoct om 75 IE/kg och en maximal total dos om 200 IE/kg/24 timmar kan administreras.

Doseringsfrekvensen och behandlingens längd ska alltid justeras individuellt baserat på kliniskt svar i varje enskilt fall.

Tabell 2 innefattar allmänna doseringsrekommendationer för Esperoct vid perioperativt omhändertagande. Man bör eftersträva att bibehålla faktor VIII-aktiviteten på eller över målvärdet.

Tabell 2 Vägledning för dosering av Esperoct vid perioperativt omhändertagande

Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl) ^a	Doseringsfrekvens (timmar)	Behandlingslängd
Mindre kirurgiskt ingrepp Inklusive tandutdragning	30-60	Inom en timme före det kirurgiska ingreppet Upprepa efter 24 timmar vid behov	Enkeldos eller upprepad injektion var 24:e timme under minst 1 dag tills läkning har uppnåtts
Större kirurgiskt ingrepp	80-100 (pre- och postoperativt)	Inom en timme före det kirurgiska ingreppet för att uppnå en faktor VIII-nivå inom målvärdet Upprepa var 8:e till 24:e timme för att bibehålla faktor VIII-aktiviteten inom målvärdet	Upprepa injektionen var 8:e till 24:e timme om nödvändigt tills adekvat sårsläkning har uppnåtts Överväg att fortsätta behandlingen under ytterligare 7 dagar för att bibehålla faktor VIII-aktivitet på 30% till 60% (IE/dl)

^a Den erforderliga dosen beräknas med följande formel:

Erforderliga enheter (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad faktor VIII-ökning (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl).

Profylax

Den rekommenderade dosen är 50 IE Esperoct per kg kroppsvikt var 4:e dag.

Justeringar av doser och administreringsintervall kan övervägas utifrån uppnådda faktor VIII-nivåer och individuell blödningstendens.

Pediatrisk population

Dosen till ungdomar (12 år och äldre) är den samma som till vuxna.

Långtidssäkerheten hos barn under 12 år har inte fastställts (se avsnitt Farmakodynamik).

Administreringssätt

Esperoct är avsett för intravenös användning.

Esperoct ska administreras genom intravenös injektion (under cirka 2 minuter) efter upplösning av pulvret i 4 ml medföljande spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning).

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras.

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner mot Esperoct kan förekomma. Produkten innehåller spår av hamsterprotein som hos vissa patienter kan orsaka allergiska reaktioner. Om symtom på överkänslighet uppstår ska patienten rådask att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta sin läkare. Patienter ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, generaliserad urtikaria, trånghet i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi.

Vid chock ska medicinsk standardbehandling av chock tillämpas.

Inhibitorer

Bildandet av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG immunglobuliner riktade mot prokoaguleringsaktiviteten hos faktor VIII och de kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med hjälp av det modifierade testet. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till hur allvarlig sjukdomen är och exponeringen för faktor VIII. Risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna, men kvarstår hela livet även om risken då är sällsynt.

Den kliniska relevansen av inhibitorutveckling kommer att bero på inhibitorns titer, där en lägre titer medför mindre risk för otillräckligt klinisk effekt än en högre inhibitortiter.

Generellt ska alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII övervakas noggrant för utvecklingen av inhibitorer med hjälp av lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade nivåer av faktor VIII-aktivitet i plasma inte uppnås eller om blödningen inte kan kontrolleras med lämplig dos, ska test för förekomst av faktor VIII-inhibitorer genomföras. Hos patienter med höga nivåer av inhibitorer kan behandling med faktor VIII bli ineffektiv och andra behandlingsalternativ bör övervägas. Behandlingen av sådana patienter ska skötas av läkare med erfarenhet av patienter med hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Minskad faktor VIII-aktivitet hos tidigare behandlade patienter

Från rapporter efter marknadsföring har en minskad faktor VIII-aktivitet i frånvaro av detekterbara faktor VIII-inhibitorer rapporterats hos tidigare behandlade patienter. Den minskade faktor VIII-aktiviteten

observerades vid bytet till Esperoct och kan i vissa fall ha associerats med anti-PEG-antikroppar. Lämplig bestämning av faktor VIII-aktivitet vid byte bör övervägas.

Se avsnitt Biverkningar för ytterligare information.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om hjälpmedel för central intravenös tillförsel (CVAD) krävs ska risken för CVAD-relaterade komplikationer, inklusive lokala infektioner, bakteriemi och trombos vid kateterstället beaktas.

Pediatrisk population

De varningar och försiktighetsåtgärder som anges gäller både för vuxna och ungdomar (12-18 år).

Överväganden med avseende på hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 30,5 mg natrium per beredd injektionsflaska, vilket motsvarar 1,5% av det dagliga maximala intaget på 2 g natrium för en vuxen enligt WHO:s rekommendationer.

Interaktioner

Inga interaktioner mellan human koagulationsfaktor-VIII (rDNA) och andra läkemedel har rapporterats.

Graviditet

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med faktor VIII. Eftersom hemofili A är sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen erfarenhet av användning av faktor VIII under graviditet. Faktor VIII ska därför endast användas under graviditet om det är tydligt indicerat.

Amning

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med faktor VIII. Eftersom hemofili A är sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen erfarenhet av användning av faktor VIII under amning. Faktor VIII ska därför endast användas under amning om det är tydligt indicerat.

Trafik

Esperoct har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, trånghet i bröstet, stickningar, kräkning, väsande andning) har observerats i sällsynta fall och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

I mycket sällsynta fall har utveckling av antikroppar mot hamsterprotein med tillhörande överkänslighetsreaktioner observerats.

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan förekomma hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive med Esperoct. Om sådana inhibitorer uppstår kan tillståndet manifesteras som ett otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall rekommenderas att ett specialiserat hemofilicenter kontaktas.

Biverkningar i tabellform

Frekvensen av biverkningar som observerats hos 270 unika försökspersoner i fem prospektiva, kliniska multicenterstudier i tidigare behandlade patienter (PTP) med svår hemofili A (< 1% endogen faktor VIII-aktivitet) och som inte tidigare haft inhibitorer anges i tabell 3. Kategorierna av biverkningar i tabell 3 följer klassificeringen av organsystem enligt MedDRA (System Organ Class (SOC) och Preferred Term Level).

Frekvenser anges enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3 Frekvensen av biverkningar för PTP*

MedDRA klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Faktor VIII-inhibition	Mindre vanliga (PTP)** Mycket vanliga (PUPs)*
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda Erytem Utslag	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektionsstället***	Vanliga
Undersökningar	Koagulationsfaktor VIII-nivån minskade	Ingen känd frekvens****

* PTP: Tidigare behandlade patienter. PUPs: Tidigare obehandlade patienter

** Frekvensen baseras på studier med alla faktor VIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A.

*** Föredragna termer innefattade i reaktioner på injektionsstället: Reaktion på injektionsstället, hematoma från punkterat kärl på injektionsstället, reaktion på infusionsstället, erytem på injektionsstället, utslag på injektionsstället, smärta från punkterat kärl på injektionsstället och svullnad på injektionsstället.

**** Baserat på rapporter efter marknadsföring.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Faktor VIII-inhibitorer

Ett bekräftat fall av faktor VIII-inhibitor inträffade hos en 18-årig tidigare behandlad patient med profylaktisk behandling med Esperoct. Patienten hade en inversion i intron 22 i faktor VIII-genen och hade hög risk att utveckla faktor VIII-inhibitorer.

Det finns ingen indikation på en ökad risk för utveckling av faktor VIII-inhibitorer vid behandling med Esperoct jämfört med andra faktor VIII-produkter.

Antikroppar mot läkemedlet

Det var ett fall av ihållande antikroppar mot läkemedlet samtidigt med det bekräftade fallet av faktor VIII-inhibitorer (se *Faktor VIII-inhibitorer ovan*). Tre patienter hade övergående positiva testresultat för antikroppar mot läkemedlet efter administrering av Esperoct men ingen korrelation med biverkningar kunde fastställas.

Anti-PEG-antikroppar

Under det kliniska studieprogrammet hade trettio två patienter redan existerande anti-PEG-antikroppar innan administrering av Esperoct. Tjugo av dessa 32 patienter var negativa för anti-PEG-antikroppar efter administrering av Esperoct. Elva patienter utvecklade övergående låg-titer anti-PEG-antikroppar. Ingen korrelation med biverkningar kunde fastställas.

Från rapportering efter marknadsföring har förekomst av anti-PEG-antikroppar också observerats vid tidpunkten för byte till Esperoct. Hos vissa patienter kan anti-PEG-antikroppar ha associerats med lägre än förväntad nivå av FVIII-aktivitet.

Pediatrisk population

Ingen skillnad i säkerhetsprofilen observerades mellan tidigare behandlade ungdomar (12-18 år) och vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga överdoseringssymtom har rapporterats med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Turoktokog alfa pegol är en renad rekombinant human faktor VIII (rFVIII)-produkt med en 40 kDa polyetylenglykol (PEG) konjugerad till proteinet. PEG är fäst till O-bunden glykan i den trunkerade B-domänen hos rFVIII (turoktokog alfa). Verkningsmekanismen hos turoktokog alfa pegol bygger på att ersätta den otillräckliga eller avsaknade faktor VIII hos patienter med hemofili A.

När turoktokog alfa pegol aktiveras av trombin på skadestället, spjälkas B-domänen som innehåller PEG-komponenten och a3-regionen av, och genererar på så sätt aktiverad rekombinant faktor VIII (rFVIIIa) som i strukturen liknar medfödd faktor VIIIa.

Faktor VIII/von Willebrand-faktorkomplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrand-faktor) med olika fysiologiska funktioner. Vid injektion till en hemofilipatient binder faktor VIII till von Willebrand-faktorn som finns i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som en kofaktor för aktiverad faktor IX och påskyndar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer av faktor VIII:C och

resulterar i rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller till följd av olycksfall eller kirurgiskt trauma. Genom substitutionsbehandling med faktor VIII ökar plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en tillfällig korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendenserna.

Klinisk effekt vid profylax och behandling av blödningsepisoder

Den kliniska effekten av Esperoct vid profylax och behandling av blödningar undersöktes i fem prospektiva, multicenter kliniska studier med 270 tidigare behandlade patienter (PTPs) med svår hemofili A.

Profylax hos vuxna/ungdomar

Effekten av Esperoct vid profylax och behandling av blödningar utvärderades i en öppen, icke-kontrollerad studie med ungdomar och vuxna patienter med svår hemofili A från 12 års ålder och uppåt. Den profylaktiska effekten av Esperoct visades med en dosering om 50 IE per kg kroppsvikt var 4:e dag eller var 3:e till 4:e dag (två gånger i veckan) hos 175 patienter. Medianvärdet av annualiserade blödningsfrekvensen (ABR) hos vuxna och ungdomar som fick Esperoct var 1,18 (Interkvartilintervall IQR: 0,00;4,25) medan spontan ABR var 0,00 (IQR: 0,00;1,82), traumatisk ABR var 0,00 (IQR: 0,00;1,74) och led-ABR var 0,85 (IQR: 0,00;2,84). Vid inkludering av imputeringar, (ersätta saknad data för patienter som tagits ur studien med ett ersättningsvärde) var den uppskattade genomsnittliga blödningsfrekvensen (ABR) för alla blödningar 3,70 (95% KI: 2,94;4,66). Av de 175 vuxna/ungdomar som fick profylaxbehandling hade 70 (40%) inga blödningar. Den genomsnittliga årliga konsumtionen vid profylax var 4 641 IE/kg.

Notera att annualiserad blödningsfrekvens (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Vuxna/ungdomar som hade en låg blödningsfrekvens på 0-2 blödningsepisoder under de senaste 6 månaderna och hade fått minst 50 doser med Esperoct hade möjlighet att randomiseras till profylaxbehandling var 7:e dag (75 IE/kg var 7:e dag) eller var 4:e dag (50 IE/kg var 4:e dag). Totalt 55 av de 120 patienter som var berättigade till det, valde att bli randomiserade (17 till dosering var 4:e dag och 38 till 75 IE var 7:e dag). ABR för randomiserade patienter var 1,77 (0,59; 5,32) vid behandling var 4:e dag och 3,57 (2,13; 6,00) vid profylaxbehandling en gång i veckan. Under den randomiserade studiefasen återgick nio av dessa patienter till profylaxbehandling var 4:e dag. Totalt sett, inklusive alla delar av förlängning, bytte 31 av 61 patienter på profylaxbehandling var 7:e dag tillbaka till behandling var 4:e dag.

Profylax hos barn (under 12 år)

Esperoct är inte indicerat för användning hos barn under 12 år (se avsnitt Dosering för information om pediatrik användning).

Effekten och säkerheten av Esperoct vid profylaxbehandling av blödningar utvärderades i en öppen, enarmad, icke-kontrollerad studie med 68 barn under 12 års ålder med svår hemofili A. Den profylaktiska effekten av Esperoct visades med en dosering om 60 IE per kg kroppsvikt (50-75 IE/kg) två gånger i veckan. Medianen och den uppskattade genomsnittliga annualiserade blödningsfrekvensen hos barn under 12 år som fick Esperoct två gånger i veckan var 1,95 och 2,13 (95% KI: 1,48;3,06) medan spontan ABR var 0,00 och 0,58 (95% KI: 0,24;1,40), traumatisk ABR var 0,00 och 1,52 (95% KI: 1,07;2,17) och led-ABR var 0,00 och 1,03 (95% KI: 0,59;1,81). Av de 68 barn under 12 års ålder som fick profylaxbehandling, hade 29 (42,6%) inga blödningar.

Den genomsnittliga årliga konsumtionen vid profylax var 6 475 IE/kg.

Profylax hos tidigare obehandlade patienter (PUPs) (under 6 år)

Esperoct är inte indicerat för användning hos barn under 12 år (se avsnitt Dosering för information om pediatrik användning).

Effekten och säkerheten av Esperoct evaluerades i en multinationell, icke-randomiserad, öppen fas 3 studie. Preprofylax (valfri behandling vid behov av blödningsepisoder och/eller dosering av 60 IE/kg vid intervaller längre än en vecka tills patienten nått 20 exponeringsdagar (EDs) eller fyllt 24 månader) och profylaxbehandling av blödningar utvärderades hos 81 PUPs under 6 år med svår hemofili A. Av de totalt 81 patienterna, började 55 patienter på preprofylax och 42 av de patienterna bytte till profylax. Totalt fick 69 patienter profylaxbehandling med en dos på 60 IE per kg kroppsvikt (50-75 IE/kg) två gånger i veckan.

Den profylaktiska effekten av Esperoct hos PUPs under 6 år med svår hemofili A visades med en median och uppskattad genomsnittlig annualiserad blödningsfrekvens på 1,35 och 2,27 (95% KI: 1,71;3,01). Annualiserad blödningsfrekvens (ABR) är inte jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Frekvensen för framgångsrikt hemostatiskt svar för de 69 PUPs under 6 år på profylax var 92,5% vid behandling av blödningsepisoder.

Den genomsnittliga årliga konsumtionen för de 69 PUPs på profylax var 5 395 IE/kg.

Totalt 56 biverkningar hos 43 av 81 patienter och totalt 80 allvarliga biverkningar hos 48 patienter rapporterades i studien efter exponering för Esperoct.

Hos 31 av 59 PUPs utan inhibitorer har övergående minskat faktor VIII inkrementellt utbyte (IR) observerats efter exponering för Esperoct. Det fanns 17 PUPs med på varandra följande mätningar av minskat IR, alla dessa försökspersoner hade anti-PEG IgG-antikroppar. Ett samband mellan anti-PEG-antikroppar och lågt IR kan inte uteslutas.

Klinisk effekt av Esperoct vid behandling av blödningsepisoder och behandling vid behov (on-demand)

Effekten av Esperoct vid behandling av blödningsepisoder visades i samtliga åldersgrupper. De allra flesta blödningarna som behandlades med Esperoct var av lindrig/måttlig allvarlighetsgrad.

Den övergripande frekvensen för framgångsrik behandling av blödning var 87,7% och 94,4% av samtliga blödningar behandlade med 1-2 injektioner.

Hos patienter över 18 års ålder behandlades 1 126 blödningar hos 12 patienter, som fick behandling vid behov, med en genomsnittlig dos på 38,1 IE/kg. Genomsnittlig årlig konsumtion var 1 457 IE/kg. Av de sammanlagt 1 126 blödningarna behandlades 86,9% effektivt med 1 injektion och 96,8% behandlades effektivt med 1-2 injektioner Esperoct.

Klinisk effekt av Esperoct vid större kirurgiska ingrepp

Esperoct var effektivt för att upprätthålla hemostas under större kirurgiska ingrepp med en behandlingsframgång på 95,6% vid samtliga större kirurgiska ingrepp som utfördes (för 43 av 45 hade effekten betygsatts som "utmärkt" eller "god").

Farmakokinetik

Sammanlagt utvärderades 129 farmakokinetiska (PK) profiler efter enkeldos Esperoct i 86 patienter (inklusive 24 pediatrika patienter från 0 till under 12 år).

Samtliga farmakokinetiska studier med Esperoct utfördes på tidigare behandlade patienter med svår hemofili A (faktor VIII < 1%). Patienterna fick en enkeldos om 50 IE/kg, och blodprover togs före dosering och vid flera tidpunkter upp till 96 timmar efter dosering.

Halveringstiden för Esperoct var 1,6 gånger längre jämfört med icke-pegylerad faktor VIII-produkter hos vuxna.

Farmakokinetiska parametrar

Sammanlagt utvärderades 108 farmakokinetiska profiler efter enkeldos om 50 IE/kg Esperoct i 69 patienter. De farmakokinetiska parametrarna efter enkeldos var jämförbara mellan yngre barn (0 till under 6 år) och äldre barn (6 till under 12 år), och mellan ungdomar (12 till 17 år) och vuxna (18 år och äldre).

Som förväntat visade sig inkrementellt utbyte vara lägre medan clearance justerad för kroppsvikt visade sig vara högre hos barn jämfört med vuxna och ungdomar. I allmänhet fanns det en trend av ökande inkrementellt utbyte och minskande clearance (ml/h/kg) med åldern. Detta motsvarar en högre distributionsvolym per kilo kroppsvikt hos barn i jämförelse med vuxna (tabell 4).

De farmakokinetiska parametrarna efter enkeldos som fastställdes efter 28 veckors profylaxbehandling med Esperoct överensstämde med de initiala farmakokinetiska parametrarna.

Farmakokinetiska parametrar efter enkeldos Esperoct anges i tabell 4. Esperoct är inte indicerat för användning hos barn under 12 år.

Tabell 4 Farmakokinetiska parametrar efter enkeldos Esperoct 50 IE/kg hos barn, ungdomar och vuxna per ålder med användning av kromogena metoden (geometriskt medelvärde [CV%])

Farmakokinetisk parameter N=Antal patienter	0 till under 6 år N=13	6 till under 12 år N=11	12 till under 18 år N=3	18 år och äldre N=42
Antal profiler	13	11	5	79
IR (IE/dl) per (IE/kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Maximal faktor VIII-aktivitet (IE/dl) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (timmar)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC _{inf} (IE*timme/dl)	2 147 (47)	2 503 (42)	3 100 (44)	3 686 (35)
CL (ml/timme/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
Vss (ml/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
MRT (timmar)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Förkortningar: AUC = arean under faktor VIII-aktivitetens tidsprofil;

t_{1/2} = terminal halveringstid; MRT = Mean Residence Time; CL = clearance; Vss = distributionsvolym vid steady-state; IR = inkrementellt utbyte.

^a Inkrementellt utbyte och faktor VIII utvärderades 30 min efter dosering till patienter som var 12 år och äldre och 60 min efter dosering (första provet) till barn under 12 år.

^b Beräkning baserad på 67 profiler.

Genomsnittliga dalvärdet för faktor VIII-aktivitetsnivåerna i plasma vid steady-state vid profylaxbehandling med Esperoct dosering 50 IE/kg var 4:e dag är 3,0 IE/dl (95% KI: 2,6; 3,4) hos patienter 12 år eller äldre.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Esperoct 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 500 IE turoktokog alfa pegol*. Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen cirka 125 IE turoktokog alfa pegol.

Esperoct 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 1 000 IE turoktokog alfa pegol*. Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen cirka 250 IE turoktokog alfa pegol.

Esperoct 1 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 1 500 IE turoktokog alfa pegol*. Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen cirka 375 IE turoktokog alfa pegol.

Esperoct 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 2 000 IE turoktokog alfa pegol*. Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen cirka 500 IE turoktokog alfa pegol.

Esperoct 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 3 000 IE turoktokog alfa pegol*. Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen cirka 750 IE turoktokog alfa pegol.

Esperoct 4 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 4 000 IE turoktokog alfa pegol*. Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen cirka 1 000 IE turoktokog alfa pegol.

Esperoct 5 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 5 000 IE turoktokog alfa pegol*. Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen cirka 1 250 IE turoktokog alfa pegol.

Styrkan (IE) har bestämts med kromogena metoden enligt den Europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten av turoktokog alfa pegol är cirka 9500 IE/mg protein.

Den aktiva substansen turoktokog alfa pegol är ett kovalent konjugat av proteinet turoktokog alfa* med en 40 kDa polyetylglykol (PEG).

*Human faktor VIII, framställd med rekombinant DNA-teknik i cellinje från kinesisk hamsterovarium (CHO), och inga tillsatser av humant eller animaliskt ursprung används i cellkulturen, reningen, konjugeringen eller formuleringen av Esperoct.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje beredd injektionsflaska innehåller 30,5 mg natrium (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Natriumklorid

L-histidin

Sackaros (E 473)

Polysorbat 80 (E 433)

L-metionin

Kalciumkloriddihydrat

Natriumhydroxid (för pH-justering) (E 524)

Saltsyra (för pH-justering) (E507)

Spädningsvätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller beredas med injektionslösningar förutom den medföljande natriumkloridvätskan.

Det beredda läkemedlet ska inte administreras i samma slang eller behållare som andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Turoktokog alfa pegol

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Turoctocog alfa is a polypeptide and thereby exempted from the guideline. Consequently, an environmental risk assessment of the drug is not required.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska (före beredning)

3 år vid förvaring i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Under hållbarhetstiden kan produkten förvaras:

- vid rumstemperatur ($\leq 30\text{ °C}$) i en enda sammanhängande period på högst 1 år

eller

- över rumstemperatur ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ upp till $40\text{ }^{\circ}\text{C}$) i en enda sammanhängande period på högst 3 månader

När produkten en gång har förvarats utanför kylskåpet får den inte sättas tillbaka i kylskåpet.

Anteckna i fältet på kartongen när produkten började förvaras utanför kylskåpet samt förvaringstemperatur.

Efter beredning (500 IE, 1 000 IE, 1 500 IE, 2 000 IE, 3 000 IE)

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i:

- 24 timmar vid förvaring i kylskåp ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller
- 4 timmar vid $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller
- 1 timme mellan $> 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ och $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, endast om produkten förvarades över rumstemperatur ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ upp till $40\text{ }^{\circ}\text{C}$) före beredning i högst 3 månader.

Efter beredning (4 000 IE, 5 000 IE)

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i :

- 24 timmar vid förvaring i kylskåp ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller
- 4 timmar vid $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid under användning och förvaringsförhållanden före användning. Normalt rekommenderas inte längre förvaring än vad som anges ovan, såvida inte beredning utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Den beredda lösningen ska förvaras i injektionsflaskan.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Gäller för 500 IE, 1 000 IE, 1 500 IE, 2 000 IE, 3 000 IE

Förvaringsanvisningar i rumstemperatur ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller upp till $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ och förvaringsförhållanden efter beredning av läkemedlet finns ovan.

Gäller för 4 000 IE, 5 000 IE

Förvaringsanvisningar i rumstemperatur ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) och förvaringsförhållanden efter beredning av läkemedlet finns ovan.

Särskilda anvisningar för destruktion

Esperoct ska administreras intravenöst efter upplösning av pulvret i spädningsvätskan som finns i sprutan. Efter beredning är lösningen klar och färglös utan synliga partiklar. Det beredda läkemedlet ska undersökas visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska vara klar och färglös. Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller fällningar.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i bipacksedeln.

Administreringshastigheten bör bestämmas med hänsyn till vad som är behagligt för patienten under cirka 2 minuter.

Ett infusionsset (fjärilsnål med slang), sterila desinfektionstorkar, kompresser och plåster kommer också att behövas. Dessa hjälpmedel ingår inte i förpackningen med Esperoct.

Använd alltid en aseptisk teknik.

Avfallshantering

Efter injektionen ska sprutan med infusionssetet och injektionsflaskan med adaptern kasseras på ett säkert sätt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till benvitt.

Vätskan är klar och färglös.

pH: 6,9.

Osmolalitet: 590 mOsmol/kg.

Förpackningsinformation

Pulver och lösning till injektionsvätska, lösning 500 IE Pulvret är vitt till benvitt. Vätskan är klar och färglös.

1 styck inj.-fl. + förfylld spruta, 3917:63, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och lösning till injektionsvätska, lösning 1000 IE Pulvret är vitt till benvitt. Vätskan är klar och färglös.

1 styck inj.-fl. + förfylld spruta, 7787:–, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och lösning till injektionsvätska, lösning 1500 IE Pulvret är vitt till benvitt. Vätskan är klar och färglös.

1 styck inj.-fl. + förfylld spruta, 11656:38, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och lösning till injektionsvätska, lösning 2000 IE Pulvret är vitt till benvitt. Vätskan är klar och färglös.

1 styck inj.-fl. + förfylld spruta, 15525:75, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och lösning till injektionsvätska, lösning 3000 IE Pulvret är vitt till benvitt. Vätskan är klar och färglös.

1 styck inj.-fl. + förfylld spruta, 23264:50, F, Övriga förskrivare: tandläkare