

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESPEROCT® 1000 IU enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her toz flakonu nominal olarak 1000 IU turoktokog alfa pegol içerir*.
Sulandırıldıktan sonra, 1 mL çözelti yaklaşık olarak 250 IU turoktokog alfa pegol içerir.

Potens (IU), Avrupa Farmakopesi kromojenik ölçüm metodu kullanılarak belirlenir.
Turoktokog alfa pegolün spesifik aktivitesi yaklaşık 9500 IU/mg proteindir.

Etkin madde turoktokog alfa pegol, 40 kDa polietilen-glikol (PEG) ile konjuge edilmiş turoktokog alfa* proteininin kovalent bir konjugatıdır.

* Çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücre hattında rekombinan DNA teknolojisiyle üretilen insan faktör VIII. Hücre kültüründe, saflaştırma, konjügasyon veya formülasyon sırasında insan veya hayvan kaynaklı herhangi bir ilave kullanılmamıştır.

Yardımcı maddeler:

Her sulandırılmış flakon 30,5 mg sodyum içerir (bkz. Bölüm 4.4).

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Beyaz ila beyazımsı toz
Berrak ve renksiz çözücü
pH: 6,9
Osmolalite: 590 mOsmol/kg

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ESPEROCT® [antihemofilik faktör (rekombinant), glikopegile-exei] erişkin ve çocuk hemofili A hastalarında kullanım için endike olan ve aşağıdaki durumlarda kullanılan rekombinant DNA'dan türetilmiş bir kanama Faktör VIII konsantresidir:

- Kanadıkça tedavi ve kanama ataklarının kontrolü

- Kanamanın perioperatif yönetimi
- Kanama ataklarının sıklığını azaltmak için rutin profilaksi

Kullanım kısıtlaması:

ESPEROCT® von Willebrand hastalığının tedavisinde kullanılmaz.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi hemofili tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Daha önce tedavi görmemiş hastalar

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda ESPEROCT®'un güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Tedavinin izlenmesi

Tedavi süresince, gerektiğinde ESPEROCT®'un doz rejiminin ayarlanmasına rehberlik etmesi için faktör VIII aktivite düzeylerinin uygun şekilde belirlenmesi tavsiye edilir. Farklı yarı ömürler ve artımsal toparlanma açısından her hastanın faktör VIII'e verdiği yanıt farklılık gösterebilir. Zayıf veya fazla kilolu hastalarda vücut ağırlığına dayalı doz ayarlaması gerekebilir. Özellikle büyük cerrahi müdahalelerde, plazma faktör VIII aktivite tayini ile faktör VIII ikame tedavisinin izlenmesi gereklidir.

ESPEROCT®'un faktör VIII aktivitesi, konvansiyonel faktör VIII testleri, kromojenik tayin ve tek aşamalı pıhtılaşma testi kullanılarak ölçülebilir.

Hastaların kan örneklerinde faktör VIII aktivitesini belirlemek için bir *in vitro* tromboplastin zamanı (aPTZ) bazlı tek aşamalı bir pıhtılaşma testi kullanıldığında, plazma faktör VIII aktivitesi sonuçları, hem testte kullanılan aPTZ reaktifi hem de referans standarttan önemli ölçüde etkilenebilir.

Bir tek aşamalı pıhtılaşma testi kullanılırken, eksik tahmine neden olduklarından bazı silika bazlı reaktiflerden kaçınılmalıdır. Ayrıca, aPTZ bazlı tek aşamalı pıhtılaşma testi ile elde edilen tahlil sonuçları ile Avrupa Farmakopesi'ne (Ph. Eur.) yapılan kromojenik test arasında önemli farklılıklar olabilir. Bu, özellikle test için kullanılan laboratuvar ve/veya reaktifler değiştirilirken önemlidir.

Pozoloji

Yerine koyma tedavisinin dozu, doz aralığı ve süresi, faktör VIII eksikliğinin şiddetine, kanamanın yerine ve boyutuna, hedeflenen faktör VIII aktivitesine ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Uygulanan faktör VIII ünitelerinin sayısı, faktör VIII ürünleri için mevcut DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) standardına ait Uluslararası Ünite (IU) ile ifade edilir. Faktör VIII'in plazmadaki aktivitesi yüzde (normal insan plazması düzeyine göre) ya da Uluslararası Ünite (plazmada faktör VIII için Uluslararası Standarda göre) şeklinde ifade edilir.

Bir Uluslararası Ünite (IU) faktör VIII aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasında bulunan faktör VIII miktarına eşdeğerdir.

Kanadıkça tedavi ve kanama ataklarının tedavisi

Gereken faktör VIII dozunun hesaplanması, kg vücut ağırlığı başına 1 Uluslararası Ünite (IU) faktör VIII'in plazma faktör VIII aktivitesini 2 IU/dl artırdığı yönündeki gözlemsel/deneysel bulguya dayanmaktadır.

Gereken doz aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

Gereken ünite sayısı (IU) = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör VIII artışı (%) (IU/dL) x 0,5 (IU/kg / IU/dL).

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı daima, her bir olgudaki klinik etkinliğe göre belirlenmelidir.

Kanadıkça tedavi ve kanama ataklarının tedavisi için ESPEROCT® doz uygulamasına yönelik kılavuz Tablo 1'de verilmiştir. Faktör VIII aktivitesi seviyesi, tanımlanmış plazma seviyelerinde veya üzerinde idame edilmelidir (IU/dl veya % normal olarak). Kanamaların tedavisi için, 75 IU/kg maksimum tek doz ve 200 IU/kg/24 saat maksimum toplam doz ESPEROCT® uygulanabilir.

Tablo 1 ESPEROCT® ile kanama ataklarının tedavisi için kılavuz

Hemoraji derecesi	Gereken Faktör VIII düzeyi (%) (IU/dL veya %normal)^a	Dozların sıklığı (saat)	Tedavinin süresi
Hafif Erken dönem hemartroz, hafif kas içi kanama veya hafif ağız içi kanama	20-40	12-24	Kanamaya iyileşene kadar
Orta derece Daha yaygın hemartroz, kas içi kanama, hematoma	30-60	12-24	Kanamaya iyileşene kadar
Şiddetli veya yaşamı tehdit eden hemorajiler	60-100	8-24	Kanamaya iyileşene kadar

^a Gereken doz aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

Gereken ünite sayısı (IU) = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör VIII artışı (%) (IU/dL) x 0,5 (IU/kg / IU/dL).

Perioperatif yönetim

Cerrahi için doz seviyesi ve doz aralıkları, prosedüre ve lokal uygulamaya bağlıdır. 75 IU/kg maksimum tek doz ve 200 IU/kg/24 saat maksimum toplam doz ESPEROCT® uygulanabilir.

Dozların sıklığı ve tedavi süresi her zaman bireysel klinik yanıtı göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Tablo 2, perioperatif yönetim için ESPEROCT® doz uygulamasına ilişkin genel önerileri içermektedir. Hedef aralıkta veya üzerinde bir faktör VIII aktivitesinin sürdürülmesi düşünülmelidir.

Tablo 2 Perioperatif yönetim için ESPEROCT® doz uygulama kılavuzu

Cerrahi prosedür türü	Gereken Faktör VIII düzeyi (%) (IU/dL veya %normal)^a	Dozların sıklığı (saat)	Tedavinin süresi
Minör cerrahi Diş çekimi dahil	30-60	Cerrahiden bir saat önce Gerekirse 24 saat sonra tekrarlayın	İyileşme sağlanana kadar en az 1 gün boyunca her 24 saatte bir tek doz veya tekrarlı enjeksiyon
Majör cerrahi	80-100 (preoperatif ve postoperatif)	Hedef aralıkta faktör VIII aktivitesine ulaşmak için ameliyattan bir saat önce Faktör VIII aktivitesini hedef aralıkta idame etmek için her 8 ila 24 saatte bir tekrarlayın	Yeterli yara iyileşmesi sağlanana kadar her 8 ila 24 saatte bir enjeksiyonu tekrarlayın. %30 ila %60 (IU/dL) faktör VIII aktivitesini sürdürmek için tedaviye 7 gün daha devam etmeyi düşünün.

^a Gereken doz aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

Gereken ünite sayısı (IU) = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör VIII artışı (%) (IU/dL) x 0,5 (IU/kg / IU/dL).

Profilaksi

Önerilen doz dört günde bir kg vücut ağırlığı başına 50 IU ESPEROCT®, tur.

Ulaşılan faktör VIII düzeylerine ve bireysel kanama eğilimine göre, doz ve uygulama aralıklarında ayarlamalar düşünülebilir.

Uygulama şekli:

ESPEROCT® intravenöz olarak uygulanır.

ESPEROCT®, tozun verilen 4 mL çözücü (sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti) ile sulandırılmasından sonra intravenöz enjeksiyonla (yaklaşık 2 dakika boyunca) uygulanmalıdır.

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve Karaciğer yetmezliği:

Bu popülasyonda kullanım için veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Adölesanlarda (12 yaş ve üzeri) doz erişkinler ile aynıdır.

Çocuklar (12 yaş altı): Haftada iki defa uygulanan kg vücut ağırlığı başına 60 IU (50-75 IU)'luk bir ESPEROCT® dozudur.

Geriatrik popülasyon:

Bu popülasyonda kullanım için veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Hamster proteinlerine karşı bilinen alerjik reaksiyon.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Aşırı duyarlılık**

ESPEROCT® ile alerjik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir. Ürün, bazı hastalarda alerjik reaksiyonlara neden olabilen eser miktarlarda hamster proteinleri içerir. Aşırı duyarlılık semptomlarının ortaya çıkması halinde hastalara bu tıbbi ürünün kullanımını derhal durdurmaları ve hekimleri ile temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir. Hastalar kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüs sıkışması, hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi gibi erken aşırı duyarlılık belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda, şok tedavisine yönelik mevcut tıbbi standartlar izlenmelidir.

İnhibitörler

Faktör VIII'e karşı nötralize edici antikor (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII prokoagülan aktiviteye yönelik olan IgG immüno globülinleridir ve modifiye tetkik kullanılarak her mL plazmada Bethesda Ünitesi (BU) olarak ölçülür. İnhibitör gelişme riski, faktör VIII'e maruziyetin yanı sıra hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve bu risk ilk 50 maruziyet gününde en yüksek seviyededir; ancak risk yaygın görülmemesine rağmen yaşam boyu devam eder.

İnhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacaktır; düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titreli inhibitörlere kıyasla daha az olacaktır.

Genel olarak, koagülasyon faktörü VIII ürünleri ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlem ve laboratuvar testleri ile inhibitörlerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Eğer beklenen faktör VIII aktivitesinin plazma düzeylerine ulaşamazsa veya yeterli doz ile kanama kontrol altına alınamazsa faktör VIII inhibitörü varlığı açısından test yapılmalıdır. İnhibitör düzeyleri yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Böyle hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörleri tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir.

Kardiyovasküler olaylar

Mevcut kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda, faktör VIII ile ikame tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

Katetere bağlı komplikasyonlar

Eğer bir santral venöz erişim cihazı (CVAD) gerekli ise, lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter yeri trombozu gibi CVAD ile ilişkili komplikasyonların oluşma riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Belirtilen uyarılar ve önlemler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda tedavi cevabı

Önceden tedavi edilmemiş bazı hastalarda, saptanabilir Faktör VIII inhibitörlerinin yokluğunda azalmış FVIII toparlanması gözlemlenmiştir. Gözlemlendiğinde, azalan FVIII toparlanması, ESPEROCT®'a birkaç maruziyetten sonra meydana gelmiştir ve genellikle geçicidir. Doz sonrası FVIII aktivitesinin izlenmesi dahil, daha önce tedavi görmemiş hastaların izlenmesi önerilir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün, sulandırılan her flakon başına 30,5 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Takip edilebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için, uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan koagülasyon faktör VIII'in (rDNA) diğer tıbbi ürünlerle etkileşimine ilişkin herhangi bir rapor bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hemofili A kadınlarda nadir görüldüğünden, gebelik döneminde faktör VIII kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ESPEROCT® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hemofili A kadınlarda nadir görüldüğünden, emzirme döneminde faktör VIII kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle faktör VIII laktasyon döneminde ancak açık şekilde endike olduğunda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Faktör VIII ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. İnsanlarda üreme yeteneği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ESPEROCT®'un araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Aşırı duyarlılık ya da alerjik reaksiyonlar (bunlar arasında anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, titreme, sıcak basması, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, kan basıncında düşme, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum yer alabilir) nadiren gözlenmiştir ve bazı olgularda şiddetli anafilaksiye kadar ilerleyebilir (şok dahil).

İlgili aşırı duyarlılık reaksiyonları ile birlikte, hamster proteinine karşı antikor gelişimi çok nadiren gözlenmiştir.

ESPEROCT® da dahil olmak üzere faktör VIII ile tedavi edilmiş hemofili A hastalarında nötralize edici antikorlar (inhibitörler) gelişebilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu tür inhibitörler oluşursa, durum, yetersiz klinik yanıt şeklinde kendini gösterebilir. Bu gibi durumlarda uzman hemofili merkezleriyle bağlantı kurulması önerilmektedir.

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

Şiddetli hemofili A'lı (<%1 endojen faktör VIII aktivitesi) ve inhibitör öyküsü olmayan, daha önce tedavi görmüş hastalarda gerçekleştirilen beş prospektif, çok merkezli klinik çalışmada, 270 denekte gözlenen advers reaksiyonların sıklıkları aşağıda listelenmiştir. Aşağıda sunulan advers ilaç reaksiyonları MeDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve tercih edilen terim seviyesi) göre listelenmiştir.

Sıklıklar, aşağıdaki kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalarda daha önce tedavi görmüş hastalar için advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın (HTGH'ler)*: FVIII inhibisyonu

Yaygın olmayan (TGH'ler)*: Faktör VIII inhibisyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, eritem, kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları**

* Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm FVIII ürünleri ile yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. TGH'ler = daha önce tedavi görmüş hastalar, HTGH'ler = daha önce tedavi görmemiş hastalar.

** Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarına dahil edilmesi tercih edilen terimler: Enjeksiyon yerinde reaksiyon, damar giriş yerinde hematoma, infüzyon yerinde reaksiyon, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde döküntü, damar giriş yerinde ağrı ve enjeksiyon yerinde şişlik.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Faktör VIII inhibitörleri

ESPEROCT® ile profilaktik tedavi gören, daha önce tedavi görmüş 18 yaşındaki bir hastada doğrulanmış bir faktör VIII inhibitörü vakası meydana gelmiştir. Hastada bir faktör VIII geni intron 22 inversiyonu olduğundan faktör VIII inhibitörleri geliştirme riski yüksek olmuştur.

Diğer faktör VIII ürünleri ile karşılaştırıldığında ESPEROCT® tedavisi ile faktör VIII inhibitörü gelişimi riskinde artış olduğuna dair bir gösterge bulunmamaktadır.

Anti-ilaç antikorları

Doğrulanmış faktör VIII inhibitörleri vakasıyla eşzamanlı bir kalıcı anti-ilaç antikor vakası olmuştur (bkz. *Faktör VIII inhibitörleri*). Üç hastada, ESPEROCT® uygulamasından sonra anti-ilaç antikorları için test sonuçları geçici olarak pozitif olmuş, ancak advers olaylarla hiçbir korelasyon kurulamamıştır.

Anti-PEG antikorları

ESPEROCT® uygulamasından önce, önceden mevcut olan anti-PEG antikorları olan 32 hasta vardır. 32 hastadan 20'si ESPEROCT® uygulanmasından sonra anti-PEG antikorları için negatif olmuştur. 11 hasta, geçici düşük titreli anti-PEG antikorları geliştirmiştir. Advers olaylarla hiçbir korelasyon kurulamamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Daha önce tedavi görmüş çocuklar, adölesanlar (12-18 yaş) ve erişkin hastalar arasında güvenlilik profilinde hiçbir fark gözlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Rekombinant koagülasyon faktörü VIII ile herhangi bir doz aşımı semptomu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, kan koagülasyon faktör VIII
ATC kodu: B02BD02

Etki mekanizması

Turoktokog alfa pegol, proteine konjüge edilmiş 40 kDa polietilen-glikol (PEG) içeren saflaştırılmış rekombinant insan faktör VIII (rFVIII) ürünüdür. PEG, rFVIII'in (turoktokog alfa) kesilmiş B-domainindeki O-bağlantılı glikana eklenir. Turoktokog alfa pegolün etki mekanizması, hemofili A hastalarında eksik olan veya olmayan faktör VIII'in ikame edilmesine dayanmaktadır.

Turoktokog alfa pegol, yaralanma bölgesinde trombin tarafından aktive edildiğinde, PEG kısmını ve a3 bölgesini içeren B-domaini bölünür, böylece yapı olarak doğal faktör VIIIa'ya benzer olan aktive edilmiş rekombinant faktör VIII (rFVIIIa) oluşturur.

Faktör VIII / von Willebrand faktör kompleksi farklı fizyolojik fonksiyonlara sahip iki molekülden (faktör VIII ve von Willebrand faktör) oluşur. Hemofilik bir hastaya enjekte edildiğinde, faktör VIII hastanın dolaşımındaki von Willebrand faktörüne bağlanır. Aktive faktör VIII, aktive faktör IX için bir kofaktör gibi davranır ve faktör X'in aktive faktör X'ya dönüşümünü hızlandırır.

Aktive faktör X protrombini trombine dönüştürür. Sonrasında trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşur. Hemofili A faktör VIII:C seviyesinin düşmesinden kaynaklanan, kan koagülasyonunun cinsiyete bağlı kalıtsal bir bozukluğudur ve spontan olarak veya kaza ya da cerrahi sonrası travmanın bir sonucu olarak eklem, kaslar ve iç organlarda yoğun kanamaya neden olur. Faktör VIII yerine koyma tedavisi ile faktör VIII plazma seviyeleri yükseltilir ve böylece faktör yetmezliği ve kanama eğiliminin geçici olarak düzelmesi sağlanır.

Profilaksi ve kanama ataklarının tedavisi boyunca klinik etkililik

Kanamaların profilaksisi ve tedavisi için ESPEROCT®'un klinik etkililiği, daha önce tedavi görmüş 270 ağır hemofili A hastasında gerçekleştirilen beş prospektif, çok merkezli klinik çalışmada araştırılmıştır.

Erişkinler/Adölesanlarda profilaksi

Kanamaların profilaksisi ve tedavisi için ESPEROCT®'un etkililiği, ağır hemofili A'lı ≥ 12 yaş adölesan ve erişkin hastalarda gerçekleştirilen açık etiketli, kontrollü olmayan bir çalışmada değerlendirilmiştir. ESPEROCT®'un profilaktik etkisi, 175 hastada 4 günde bir veya 3-4 günde bir (haftada iki kez) kg vücut ağırlığı başına 50 IU doz uygulaması ile gösterilmiştir. ESPEROCT® alan adölesanlar erişkinlerdeki medyan yıllık kanama oranı 1,18 (çeyrekler arası aralık [IQR] 0,00; 4,25) olurken, spontan yıllık kanama oranı 0,00 (IQR: 0,00; 1,82), travmatik yıllık kanama oranı 0,00 (IQR: 0,00; 1,74) ve birleşik yıllık kanama oranı 0,85 (IQR: 0,00; 2,84) olmuştur. Veri atamaları dahil edildiğinde (çalışmadan çekilen hastalar için eksik veriler yerine bir değer atandığında) tüm kanamalar için tahmini ortalama yıllık kanama oranı 3,70

olmuştur (%95 Güven Aralığı (GA): 2,94; 4,66). Profilaksi alan 175 erişkin/adölesandan70' inde (%40) herhangi bir kanama olmamıştır. Profilaksi için ortalama yıllık tüketim 4641 IU/kg olmuştur.

Dikkate değer şekilde, yıllık kanama oranı, farklı faktör konsantrasyonları arasında ve farklı klinik çalışmalar arasında benzer olmamıştır.

Son 6 ayda 0-2 kanama atağı gibi düşük kanama oranı olan ve en az 50 doz ESPEROCT® almış olan erişkinler/adölesanlar, 7 günde bir (her 7 günde bir 75 IU/kg) veya 4 günde bir (4 günde bir 50 IU/kg) profilaksi tedavisine randomize edilme seçeneğine sahip olmuşlardır. Uygun olan 120 hastanın toplam 55'i randomize edilmeyi seçmiştir (17 hasta 4 günde bir 50 IU/kg doz uygulamasını ve 38 hasta 7 günde bir 75 IU/kg doz uygulamasını tercih etmiştir). Randomize edilen hastalar için yıllık kanama oranı, 4 günde bir profilaksi için 1,77 (0,59; 5,32) ve haftada bir profilaksi için 3,57 (2,13; 6,00) olmuştur. Bu hastalardan 9'u, randomize çalışma fazı sırasında 4 günde bir profilaksiye geri dönmüştür. Genel olarak, tüm uzatma kısımları dahil olmak üzere, 7 günde bir profilaksi alan 61 hastadan 31'i 4 günde bir tedaviye geri dönmüştür.

Çocuklarda (12 yaş altı) profilaksi

Kanamaların profilaksisi ve tedavisi için ESPEROCT®'un etkililiği ve güvenliliği, ağır hemofili A'lı 12 yaş altındaki 68 çocukta gerçekleştirilen açık etiketli, tek kollu, kontrollü olmayan bir çalışmada değerlendirilmiştir. ESPEROCT®'un profilaktik etkisi, haftada iki kez vücut ağırlığının kilogramı başına 60 IU'luk (50-75 IU/kg) bir doz uygulaması ile gösterilmiştir. Haftada iki kez ESPEROCT® alan 12 yaş altındaki çocuklarda ortalama ve tahmini ortalama yıllık kanama oranı 1,95 ve 2,13 (%95 GA: 1,48; 3,06) olurken, spontan yıllık kanama oranı 0,00 ve 0,58 (%95 GA: 0,24; 1,40), travmatik yıllık kanama oranı 0,00 ve 1,52 (%95 GA: 1,07; 2,17) ve birleşik yıllık kanama oranı 0,00 ve 1,03 (%95 GA: 0,59; 1,81) olmuştur. Profilaksi alan 12 yaş altı 68 çocuktan 29'unda (%42,6) kanama olmamıştır. Profilaksi için ortalama yıllık tüketim 6475 IU/kg olmuştur.

ESPEROCT®'un kanama ataklarının tedavisinde ve kanadıkça tedavi boyunca klinik etkililiği
ESPEROCT®'un kanama ataklarının tedavisindeki etkililiği tüm yaş gruplarında gösterilmiştir. ESPEROCT® ile tedavi edilen kanamaların büyük çoğunluğu hafif/orta şiddette olmuştur. Kanamaların tedavisi için genel başarı oranı 1-2 enjeksiyonla tedavi edilen tüm kanamaların %87,7'si ve %94,4'ü olmuştur.

18 yaşın üzerindeki 12 hastada, ortalama 38,1 IU/kg tedavi dozu ve yıllık ortalama 1457 IU/kg tüketim ile kanadıkça tedavi gören hastalarda 1.126 kanama tedavi edilmiştir. Toplam 1.126 kanamanın %86,9'u 1 enjeksiyon ve %96,8'i 1-2 enjeksiyon ESPEROCT® ile etkili bir şekilde tedavi edilmiştir.

Majör cerrahi boyunca ESPEROCT®'un klinik etkililiği

ESPEROCT®, gerçekleştirilen tüm majör cerrahilerde %95,6'lık bir başarı oranı ile majör cerrahi boyunca hemostazın korunmasında etkili olmuştur (45 cerrahinin 43'ünde 'mükemmel' veya 'iyi' olarak derecelendirilmiş etkiye sahip olmuştur).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Toplamda ESPEROCT®'un 129 tek doz farmakokinetik profili 86 hastada (0 ila 12 yaş altındaki 24 pediyatrik hasta içeren) değerlendirilmiştir.

ESPEROCT® ile yapılan tüm farmakokinetik çalışmalar, daha önce tedavi görmüş şiddetli hemofili A'lı (faktör VIII < %1) hastalarda gerçekleştirilmiştir. Hastalar 50 IU/kg'lık tek bir doz almış ve doz uygulamasından önce ve doz uygulamasından sonra 96 saate kadar birçok zaman noktasında kan örnekleri alınmıştır.

Erişkinlerde ESPEROCT®'un yarı ömrü, modifiye edilmemiş faktör VIII ürünlerine kıyasla 1,6 kat daha uzun olmuştur.

50 IU/kg dozda ESPEROCT®'un toplam 108 tek doz farmakokinetik profili 69 hastada değerlendirilmiştir. Tek doz farmakokinetik parametreler, küçük çocuklar (0 ila 6 yaş arası) ile daha büyük çocuklar (6 ila 12 yaş arası) ve adölesanlar (12 ila 17 yaş) ile erişkinler (18 yaş ve üzeri) arasında benzer olmuştur.

ESPEROCT® ile 28 haftalık profilaktik tedaviden sonra belirlenen tek doz farmakokinetik parametreler, başlangıçtaki farmakokinetik parametreler ile tutarlı olmuştur.

Emilim

ESPEROCT® bir IV formülasyonu olduğundan emilim geçerli değildir.

Dağılım

Beklendiği gibi, çocuklardaki vücut ağırlığına göre ayarlanmış klirens erişkinlere ve adölesanlara kıyasla daha yüksek görünürken, artımlı toparlanma daha düşük görünmüştür. Genel olarak, yaşla birlikte artan artımlı toparlanma ve azalan klirens (mL/sa/kg) eğilimi olmuştur. Bu da erişkinlere kıyasla çocuklarda vücut ağırlığının kilogramı başına daha yüksek bir dağılım hacmine karşılık gelmektedir (Tablo 3).

Eliminasyon

ESPEROCT®'un tek doz farmakokinetik parametreleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3 Çocuklarda, adölesanlarda ve erişkinlerde, kromojenik test kullanılarak ölçülen yaşa göre 50 IU/kg ESPEROCT®'un tek doz farmakokinetik parametreleri (geometrik ortalama [%CV])

PK Parametresi N=Hasta sayısı	0 ila 6 yaş altı N=13	6 ila 12 yaş altı N=11	12 ila 18 yaş altı N=3	18 yaş ve üzeri N=42
Profillerin sayısı	13	11	5	79
IR (IU/dL) / (IU/kg) ^a	1,8 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Maksimum faktör VIII aktivitesi (IU/dL) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (saat)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
EAA _{inf} (IU*saat/dL)	2147 (47)	2503 (42)	3100 (44)	3686 (35)
CL (mL/saat/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 (saat)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

EAA: Faktör VIII aktivite zaman profili altında kalan alan; t_{1/2}: terminal yarı ömür; MRT: Ortalama Kalış Süresi; CL: Klirens; V_{ss}: kararlı durumda dağılım hacmi; IR:Artımlı toparlanma

^a Artımlı toparlanma ve faktör VIII, 12 yaş ve üzeri hastalar için doz uygulamasından 30 dakika sonra ve 12 yaşın altındaki çocuklar için doz uygulamasından 60 dakika sonra (ilk numune) değerlendirilmiştir.

^b 67 profile dayalı hesaplama.

4 günde bir 50 IU/kg dozda uygulanan ESPEROCT® ile profilaktik tedavi boyunca kararlı durumda ortalama çukur plazma faktör VIII aktivite seviyeleri 12 yaş ve üzeri hastalarda 3,0 IU/dL'dir (%95 GA: 2,6; 3,4).

Biyotransformasyon

Geçerli değildir.

Doğrusallık/Doğrusal olamayan durum

ESPEROCT® doğrusal farmakokinetik göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi ve yinelenen doz toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir risk olmadığını ortaya koymaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Sodyum klorür

L-Histidin

Sakkaroz

Polisorbat 80

L-Metionin

Kalsiyum klorür dihidrat

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Çözücü

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı veya birlikte verilen sodyum klorür çözücüsü dışında başka enjeksiyon çözeltileri ile sulandırılmamalıdır.

Sulandırılan ürün, diğer tıbbi ürünlerle kullanılan aynı kap ve enjeksiyon setleri ile uygulanmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon (sulandırılmadan önce):

Buzdolabında (2°C - 8°C) saklandığında 30 ay.

Raf ömrü boyunca ürün aşağıdaki koşullarda saklanabilir:

- 12 ayı geçmeyecek kesintisiz tek bir süre için oda sıcaklığında ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) veya
- 3 ayı geçmeyecek kesintisiz tek bir süre için oda sıcaklığının üzerinde ($>30^{\circ}\text{C}$ ila 40°C)

Ürün buzdolabın dışında saklandıktan sonra, tekrar buzdolabına konulmamalıdır.

Kutunun üzerinde ayrılan alana buzdolabının dışında saklamanın başladığı tarihi ve saklama sıcaklığını kaydediniz.

Sulandırıldıktan sonra

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi aşağıdaki koşullar için gösterilmiştir:

- Buzdolabında ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) saklandığında 24 saat içinde veya
- $\leq 30^{\circ}\text{C}$ 'de 4 saat içinde veya
- $>30^{\circ}\text{C}$ ila 40°C arasında 1 saat içinde, yalnızca ürün sulandırılmadan önce oda sıcaklığının üzerinde ($>30^{\circ}\text{C}$ ila 40°C) 3 aydan daha uzun süre saklanmamışsa.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcıların sorumluluğundadır ve sulandırma kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça normalde yukarıda belirtilen sürelerden daha uzun süre saklanması önerilmez.

Sulandırılan çözelti flakon içinde saklanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) saklayınız. Dondurmayınız.

Işıktan korumak için dış ambalajı içinde saklayınız.

Oda sıcaklığında ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) veya 40°C 'ye kadar olan sıcaklıklardaki ve tıbbi ürünün sulandırılmasından sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir ESPEROCT[®] ambalajı aşağıdakileri içerir:

- 1 adet toz içeren cam flakon (tip I), klorobütül kauçuk tıpa, alüminyum conta ve plastik geçmeli kapakla kapatılmış,
- 1 adet sulandırma için steril flakon adaptörü,
- 1 adet içinde 4 mL çözücü bulunan kullanıma hazır dolu enjektör,
- 1 adet piston kolu (polipropilen), bromobütül tıpalı enjektör başlığı, kauçuk pistonu (bromobütül), geri kaçış kilidi (polipropilen) olan.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ESPEROCT[®], enjektörde verilen çözücü ile tozun sulandırılmasından sonra intravenöz olarak uygulanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra, çözelti görünür partikül içermeyen berrak ve renksiz bir sıvı olarak görünür. Sulandırılan tıbbi ürün, uygulamadan önce partiküler madde ve renk

değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak ve renksiz olmalıdır. Bulanık veya tortu içeren çözeltileri kullanmayınız. Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için kullanma talimatına bakınız.

Uygulama hızı, yaklaşık 2 dakika boyunca hastanın konfor seviyesine göre belirlenmelidir.

Ayrıca bir infüzyon setine (ince tüp ve kelebek iğne), steril alkollü bezlere, gazlı bezlere ve flasterlere ihtiyacınız olacaktır. Bunlar, ESPEROCT® ambalajında yer almaz.

Her zaman aseptik teknik kullanınız.

İmha

Enjeksiyondan sonra infüzyon setiyle birlikte enjektörü ve flakon adaptörüyle birlikte flakonu emniyetli bir şekilde atınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat:7
34335 Etiler-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/692

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.11.2022

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

[.....]