

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esperoct 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Esperoct 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Esperoct 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Esperoct 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Esperoct 3 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Esperoct 4 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Esperoct 5 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Esperoct 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 500 UI di turoctocog alfa pegilato\*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 125 UI di turoctocog alfa pegilato.

### Esperoct 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 1 000 UI di turoctocog alfa pegilato\*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 250 UI di turoctocog alfa pegilato.

### Esperoct 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 1500 UI di turoctocog alfa pegilato\*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 375 UI di turoctocog alfa pegilato.

### Esperoct 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 2 000 UI di turoctocog alfa pegilato\*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 500 UI di turoctocog alfa pegilato.

### Esperoct 3 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 3 000 UI di turoctocog alfa pegilato\*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 750 UI di turoctocog alfa pegilato.

### Esperoct 4 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 4 000 UI di turoctocog alfa pegilato\*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 1 000 UI di turoctocog alfa pegilato.

## Esperoct 5 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 5 000 UI di turoctocog alfa pegilato\*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene approssimativamente 1 250 UI di turoctocog alfa pegilato.

L'efficacia (UI) è determinata per mezzo del test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di turoctocog alfa pegilato è di circa 9 500 UI/mg di proteina.

Il principio attivo turoctocog alfa pegilato è un coniugato covalente della proteina turoctocog alfa\* con un polietilenglicole (PEG) da 40 kDa.

\*Fattore VIII umano, prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in linea cellulare di ovaio di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO), e nella coltura cellulare, purificazione, coniugazione o formulazione di Esperoct non sono utilizzati additivi di origine umana o animale.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino ricostituito contiene 30,5 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4)

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore da bianco a bianco sporco.  
Il solvente è limpido e incolore.

pH: 6,9.  
Osmolalità: 590 mOsmol/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti a partire da 12 anni affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere avviato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

### Monitoraggio del trattamento

Se necessario, durante il corso del trattamento, si consiglia di determinare in modo appropriato i livelli di attività del fattore VIII per impostare gli aggiustamenti del regime posologico di Esperoct. I pazienti possono rispondere diversamente al fattore VIII, mostrando emivite e riprese incrementali differenti. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento in pazienti sottopeso o sovrappeso. In particolare, in caso di interventi chirurgici significativi, è indispensabile eseguire un monitoraggio della terapia sostitutiva del fattore VIII misurando l'attività plasmatica del fattore VIII.

L'attività del fattore VIII di Esperoct può essere misurata usando i test convenzionali per il fattore VIII, il test cromogenico e il test one-stage.

Quando si utilizza un test di coagulazione one-stage *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per determinare l'attività del fattore VIII nei campioni di sangue dei pazienti, i risultati dell'attività del fattore VIII plasmatico possono essere significativamente influenzati dal tipo di reagente aPTT e dallo standard di riferimento utilizzato nel test. Quando si utilizza il test di coagulazione one-stage, è necessario evitare alcuni reagenti a base di silice che causano una sottostima del livello di fattore. Inoltre, ci possono essere discrepanze significative tra i risultati ottenuti dal test di coagulazione one stage basato su aPTT e il test cromogenico secondo Ph. Eur. Ciò è importante in particolare quando si cambia il laboratorio e /o i reagenti utilizzati nel test.

### Posologia

La dose, l'intervallo di somministrazione e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia, dal livello di attività individuato del fattore VIII e dalle condizioni cliniche del paziente. Il numero di unità di fattore VIII somministrato è espresso in Unità Internazionali (UI), che si riferisce all'attuale standard di concentrazione dell'OMS per i prodotti contenenti fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al livello normale plasmatico umano) sia in Unità Internazionali per dL (riferite all'attuale standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

L'attività di una Unità Internazionale (UI) di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano.

### Trattamento al bisogno e trattamento degli episodi emorragici

Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII di 2 UI/dL.

La dose necessaria è determinata con la seguente formula:

Unità richieste (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg per UI/dL)

La quantità di fattore da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica del singolo caso.

Le indicazioni sulla posologia di Esperoct per il trattamento al bisogno e per il trattamento degli episodi emorragici intercorrenti sono fornite nella tabella 1. Il livello di attività plasmatica del fattore VIII deve essere mantenuto ai livelli di plasma descritti o superiori (in UI per dL o in % normale). Per il trattamento delle emorragie è possibile somministrare una dose singola massima di Esperoct a 75 UI/kg e una dose totale massima di Esperoct di 200 UI/kg/24 ore.

**Tabella 1 Guida per il trattamento degli episodi emorragici con Esperoct**

<b>Grado dell'emorragia</b>	<b>Livello di fattore VIII necessario (UI/dL o % normale)<sup>a</sup></b>	<b>Frequenza di somministrazione (ore)</b>	<b>Durata della terapia</b>
<b>Lieve</b> Emartrosi precoce, sanguinamento muscolare lieve o del cavo orale lieve	20-40	12-24	Fino a che l'emorragia non si risolve
<b>Moderata</b>	30-60	12-24	Fino a che l'emorragia non si risolve

Grado dell'emorragia	Livello di fattore VIII necessario (UI/dL o % normale) <sup>a</sup>	Frequenza di somministrazione (ore)	Durata della terapia
Ematrosi più estesa, emorragia intramuscolare, ematoma.			
<b>Emorragie severe o pericolose per la vita</b>	60-100	8-24	Fino a che il pericolo non si scongiura

<sup>a</sup> La dose necessaria è determinata con la seguente formula:

Unità richieste (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg per UI/dL)

### Gestione perioperatoria

Il livello di dose e gli intervalli di somministrazione per gli interventi chirurgici dipendono dalla procedura e dalla pratica locale. Può essere somministrata una dose singola massima di Esperoct di 75 UI/kg e una dose totale massima di Esperoct di 200 UI/kg/24 ore.

La frequenza di somministrazione e la durata della terapia deve essere sempre regolata individualmente in base alla risposta clinica soggettiva.

La tabella 2 include le raccomandazioni generali sul dosaggio di Esperoct nel trattamento perioperatorio. È opportuno mantenere un'attività di fattore VIII uguale o superiore all'intervallo target.

**Tabella 2 Guida per il dosaggio di Esperoct nel trattamento perioperatorio**

Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) o (UI/dL) <sup>a</sup>	Frequenza di somministrazione (ore)	Durata della terapia
<b>Intervento chirurgico di piccola entità</b> Inclusa l'estrazione dentaria	30-60	Entro un'ora prima dell'intervento  Ripetere dopo 24 ore, se necessario	Dose singola o ripetere l'iniezione ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino a guarigione
<b>Intervento chirurgico maggiore</b>	80-100 (pre e post-intervento)	Entro un'ora prima dell'intervento per portare l'attività del fattore VIII entro l'intervallo target  Ripetere dalle 8 alle 24 ore per mantenere l'attività del fattore VIII entro l'intervallo target	Ripetere l'iniezione dalle 8 alle 24 ore al bisogno, fino a raggiungere un'adeguata guarigione della ferita  Considerare di continuare la terapia per altri 7 giorni per mantenere un'attività del fattore VIII dal 30% al 60% (UI/dL)

<sup>a</sup> La dose necessaria è determinata con la seguente formula:

Unità richieste (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg per UI/dL)

### *Profilassi*

La dose raccomandata è di 50 UI di Esperoct per kg di peso corporeo ogni 4 giorni.

Aggiustamenti della dose e intervalli di somministrazione possono essere considerati sulla base dei livelli di fattore VIII e della tendenza individuale al sanguinamento.

### *Popolazione pediatrica*

La dose negli adolescenti (da 12 anni in poi) è la stessa degli adulti.

La sicurezza a lungo termine in bambini di età inferiore a 12 anni non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

### Modo di somministrazione

Esperoct è per uso endovenoso.

Esperoct deve essere somministrato con iniezione endovenosa (in circa 2 minuti) dopo la ricostituzione della polvere liofilizzata con 4 mL di solvente forniti (soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%)).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Reazione allergica nota alle proteine di criceto.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Ipersensibilità

Sono possibili reazioni da ipersensibilità di tipo allergico con Esperoct. Il prodotto contiene tracce di proteine di criceto, che in alcuni pazienti possono causare reazioni allergiche. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, ai pazienti deve essere consigliato di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e contattare il medico. I pazienti devono essere informati circa le reazioni da ipersensibilità di tipo immediato che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, devono essere implementate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

#### Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline (IgG) dirette contro l'attività pro-coagulante del fattore VIII, quantificati utilizzando il test modificato in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla gravità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo questo rischio maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma può continuare per tutta la vita, sebbene il rischio sia inusuale.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore, con quelli a basso titolo che incidono meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo. In generale, tutti i pazienti trattati con fattore VIII della coagulazione devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per lo sviluppo di inibitori mediante adeguati controlli clinici e test di laboratorio. Se non si raggiungono i livelli previsti di attività plasmatica del fattore VIII o se l'emorragia non è controllata con un dosaggio appropriato, deve essere eseguito il test per la

rilevazione dell'inibitore del fattore VIII. Nei pazienti con elevati livelli di inibitore, la terapia con il fattore VIII può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre terapie. La gestione di questi pazienti deve essere controllata da un medico con esperienza nella cura dell'emofilia e conoscenza degli inibitori del fattore VIII.

Diminuzione dell'attività del fattore VIII nei pazienti precedentemente trattati

Da rapporti post marketing, è stata riportata una diminuzione dell'attività del fattore VIII in assenza di inibitori rilevabili del fattore VIII in pazienti precedentemente trattati. La ridotta attività del fattore VIII è stata osservata al momento del passaggio a Esperoct e può, in alcuni casi, essere stata associata ad anticorpi anti-PEG. Al momento del passaggio, deve essere considerata un'appropriata determinazione dell'attività del fattore VIII.

Vedere il paragrafo 4.8 per ulteriori informazioni.

#### Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti, la terapia sostitutiva con fattore VIII può aumentare il rischio di evento cardiovascolare.

#### Complicanze da catetere

Se è richiesto l'uso di un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device, CVC*), deve essere considerato il rischio di complicanze correlate all'uso di un CVC, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi nel sito del catetere.

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano ad adulti ed adolescenti (12-18 anni).

#### Considerazioni correlate all'eccezione

Questo medicinale contiene 30,5 mg di sodio per flaconcino ricostituito, equivalente a 1,5% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Non sono state segnalate interazioni di medicinali a base di fattore VIII della coagulazione umana (rDNA) con altri medicinali.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore VIII. Sulla base dei rari casi di emofilia A nelle donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Esperoct non ha influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Sono state raramente osservate ipersensibilità e reazioni allergiche (le quali possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nel sito di iniezione, brividi, rossore, orticaria generalizzata,

cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) e, in alcuni casi, possono progredire ad anafilassi severa (incluso lo shock).

Sono state osservate molto raramente reazioni di ipersensibilità, causate dalla formazione di anticorpi contro le proteine di criceto.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Esperoct. Se si verifica la formazione di tali inibitori, i pazienti manifesteranno un'insufficiente risposta clinica al trattamento. In questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato per l'emofilia.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 3 è riportata la frequenza delle reazioni avverse osservata in 270 soggetti in cinque studi clinici multicentrici, prospettici su pazienti precedentemente trattati (PPT) con emofilia A severa (< 1% di attività endogena del fattore VIII) e senza precedenti di inibitori. Le categorie delle reazioni avverse presentate nella tabella 3 sono presentate in base alla classificazione sistemica organica (SOC e Livello Termine Preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), raro ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000), molto raro (< 1/10\ 000), sconosciuta (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3** Frequenza delle reazioni avverse su PPT\*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PPT)** Molto comune (PUP)*
Disturbi del sistema immunitario	Reazione di ipersensibilità	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito Eritema Eruzione cutanea	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di iniezione***	Comune
Esami diagnostici	Livello del fattore VIII della coagulazione diminuito	Non nota****

\* PPT: Pazienti precedentemente trattati. PUP: Pazienti non trattati precedentemente.

\*\* La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che includevano pazienti con emofilia A severa.

\*\*\* Termini preferiti che includevano reazioni nella sede di iniezione: Reazione nella sede di iniezione, ematoma nel sito di iniezione dei vasi, reazione del sito di infusione, eritema del sito di iniezione, eruzione cutanea nel sito di iniezione, dolore al sito di iniezione dei vasi e gonfiore del sito di iniezione.

\*\*\*\* sulla base di rapporti post-marketing

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Inibitori del fattore VIII*

Un caso confermato di inibitore del fattore VIII si è verificato in un paziente di 18 anni precedentemente trattato in trattamento profilattico con Esperoct. Il paziente presentava l'inversione dell'introne 22 del gene del FVIII ed era ad alto rischio di sviluppare inibitori del fattore VIII.

Non vi sono indicazioni di un aumento del rischio di sviluppo di inibitori del fattore VIII con il trattamento di Esperoct rispetto ad altri prodotti di fattore VIII.



### *Anticorpi anti-farmaco*

Vi è stato un caso di anticorpi anti-farmaco persistenti concomitanti con il caso confermato di inibitori del fattore VIII (vedere sopra *inibitori del fattore VIII*). Tre pazienti hanno avuto risultati del test transitoriamente positivi per gli anticorpi anti-farmaco dopo somministrazione di Esperoct ma non è stata stabilita alcuna correlazione con gli eventi avversi.

### *Anticorpi anti-PEG*

Durante il programma di sperimentazione clinica, trentadue pazienti hanno avuto anticorpi anti-PEG preesistenti prima della somministrazione di Esperoct. Venti dei 32 pazienti erano negativi per gli anticorpi anti-PEG dopo la somministrazione di Esperoct. Undici pazienti hanno sviluppato anticorpi anti-PEG a basso titolo transitori. Non è stata stabilita nessuna correlazione con gli eventi avversi. Dai report post marketing, la presenza di anticorpi anti-PEG è stata osservata anche al momento del passaggio a Esperoct. In alcuni pazienti la presenza di anticorpi anti-PEG può essere stata associata ad un livello di attività del fattore VIII inferiore al previsto.

### Popolazione pediatrica

Nessuna differenza nel profilo di sicurezza è stata osservata tra i pazienti adolescenti (12-18 anni) e gli adulti trattati precedentemente.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con fattore VIII della coagulazione ricombinante.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD02.

### Meccanismo d'azione

Turoctocog alfa pegilato è un fattore VIII ricombinante (rFVIII) umano purificato con polietilenglicole (PEG) da 40 kDa coniugato alla proteina. Il PEG è legato in posizione O al glicano del dominio B troncato di rFVIII (turoctocog alfa). Il meccanismo di azione di turoctocog alfa pegilato si basa sulla sostituzione del fattore VIII in pazienti con deficit o assenza dello stesso, in quanto affetti da emofilia A. Quando turoctocog alfa pegilato è attivato dalla trombina nel sito dell'infortunio, il dominio B contenente la frazione di PEG e la regione a3 si separano, generando, quindi, il fattore VIII ricombinante attivato (rFVIIIa), simile nella struttura al fattore nativo VIIIa.

Il complesso del fattore VIII/von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) che presentano funzioni fisiologiche differenti. Quando iniettato in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore von Willebrand nel flusso ematico del paziente. La forma attiva del fattore VIII agisce come cofattore per l'attivazione del fattore IX, accelerando la conversione del fattore X nella forma attiva. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina, poi, converte il fibrinogeno in fibrina permettendo così la formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia della coagulazione a trasmissione ereditaria legata al sesso, dovuta a bassi livelli di fattore

VIII:C e che comporta sanguinamenti profusi in articolazioni, muscoli e organi interni, spontanei o a seguito di trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva del fattore VIII si aumentano i livelli di fattore VIII nel plasma, così da permettere una correzione della carenza di fattore e della tendenza al sanguinamento.

#### Efficacia clinica nella profilassi e nel trattamento delle emorragie

L'efficacia clinica di Esperoct nella profilassi e nel trattamento di emorragie è stata studiata in cinque studi multicentrici, prospettici in 270 pazienti con emofilia A severa precedentemente trattati (PPT).

#### Profilassi negli adulti/adolescenti

L'efficacia di Esperoct nella profilassi e nel trattamento dei sanguinamenti è stata valutata in uno studio in aperto, non controllato su pazienti adulti e adolescenti con emofilia A severa di età pari o superiore a 12 anni in poi. Le proprietà profilattiche di Esperoct sono state dimostrate con un dosaggio di 50 UI per kg di peso corporeo ogni 4 giorni oppure ogni 3-4 giorni (due volte a settimana) in 175 pazienti. La mediana del tasso annuale di sanguinamenti (*annualised bleeding rate*, ABR) in adulti e adolescenti soggetti a Esperoct ogni 3-4 giorni era di 1,18 (scarto interquartile IQR: 0,00;4,25), mentre l'ABR spontaneo era 0,00 (IQR: 0,00;1,82), l'ABR traumatico era 0,00 (IQR: 0,00;1,74) e l'ABR articolare era 0,85 (IQR: 0,00;2,84). Includendo le imputazioni (sostituendo i dati mancanti per i pazienti ritirati con un valore sostituito), l'ABR medio stimato per tutti i sanguinamenti era di 3,70 (IC 95%: 2,94; 4,66). Dei 175 adulti/adolescenti in profilassi, 70 (40%) non hanno avuto sanguinamenti. Il consumo medio annuale per la profilassi era di 4 641 UI / kg.

A nota, il tasso annuale di sanguinamento (*annualised bleeding rate*, ABR) non è confrontabile tra le diverse concentrazioni di fattore e tra i diversi studi clinici.

Gli adulti/adolescenti che hanno avuto un tasso di sanguinamento basso di 0-2 episodi emorragici negli ultimi 6 mesi e hanno ricevuto almeno 50 dosi di Esperoct hanno avuto l'opzione di essere randomizzati per il trattamento profilattico ogni 7 giorni (75 UI/kg 7 giorni) o 4 giorni (50 UI/kg 4 giorni). Un totale di 55 dei 120 pazienti idonei hanno scelto di essere randomizzati (17 per la somministrazione ogni 4 giorni e 38 ogni 7 giorni di 75 UI). L'ABR per i pazienti randomizzati era 1,77 (0,59; 5,32) per il trattamento ogni 4 giorni e 3,57 (2,13; 6,00) per la profilassi una volta alla settimana. Nove di questi pazienti sono tornati alla profilassi ogni 4 giorni durante la fase di studio randomizzato. Complessivamente, incluse tutte le parti di estensione, 31 dei 61 pazienti con somministrazione ogni 7 giorni sono tornati alla profilassi ogni 4 giorni.

#### Profilassi nei bambini (sotto i 12 anni)

L'uso di Esperoct nei bambini di età inferiore a 12 anni non è indicato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di Esperoct per il trattamento profilattico dei sanguinamenti sono state valutate in uno studio in aperto, con singolo braccio, non controllato su 68 bambini al di sotto dei 12 anni con emofilia A severa. L'effetto profilattico di Esperoct è stato dimostrato con un dosaggio di 60 UI per kg di peso corporeo (50-75 UI/kg) due volte alla settimana. La mediana e la media stimata del tasso annuale di sanguinamenti nei bambini al di sotto dei 12 anni che hanno ricevuto Esperoct due volte alla settimana era 1,95 e 2,13 (95% CI: 1,48;3,06) e [1,95] (IQR: 0,00;2,79), mentre per l'ABR spontaneo era rispettivamente 0,00 e 0,58 (95% CI: 0,24;1,40), per l'ABR traumatico era 0,00 e 1,52 (95% CI: 1,07;2,17) e l'ABR articolare era 0,00 e 1,03 (95% CI: 0,59;1,81). Dei 68 bambini sotto i 12 anni in profilassi, 29 (42,6%) non hanno avuto sanguinamenti. Il consumo medio annuale per la profilassi era di 6 475 UI / kg.

#### Profilassi nei pazienti non trattati precedentemente (*previously untreated patients*, PUP) (sotto i 6 anni)

L'uso di Esperoct nei bambini di età inferiore a 12 anni non è indicato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di Esperoct sono state valutate in uno studio di fase 3 multinazionale, non randomizzato, in aperto. La pre-profilassi (trattamento facoltativo al bisogno per gli episodi di sanguinamento e/o la somministrazione di 60 UI/kg a intervalli superiori a una settimana fino a quando il soggetto ha raggiunto i 20 giorni di esposizione (*exposure day*, EDs) o i 24 mesi di età) e il trattamento profilattico dei sanguinamenti sono stati valutati in 81 PUP di età inferiore a 6 anni con emofilia A severa. Degli 81 pazienti totali, 55 pazienti hanno iniziato la pre-profilassi e 42 di questi pazienti sono poi passati alla profilassi. In totale 69 pazienti hanno ricevuto un trattamento di profilassi con un dosaggio di 60 UI per kg di peso corporeo (50-75 UI/kg) due volte alla settimana.

L'effetto profilattico di Esperoct nei PUP di età inferiore a 6 anni con emofilia A severa è stato dimostrato con una mediana e una media stimata del tasso annuale di sanguinamento rispettivamente di 1,35 e 2,27 (IC 95%: 1,71; 3,01).

Da notare che il tasso annuo di sanguinamenti (*annualised bleeding rate*, ABR) non è confrontabile tra diversi concentrati di fattori e tra diversi studi clinici.

Nel trattamento degli episodi emorragici, il tasso di successo della risposta emostatica per i 69 PUP sotto i 6 anni in profilassi è stato del 92,5%.

Il consumo medio annuo per i 69 PUP in profilassi è stato di 5 395 UI/kg.

Nello studio, sono state segnalate un totale di 56 reazioni avverse in 43 su 81 pazienti e un totale di 80 eventi avversi gravi in 48 pazienti dopo l'esposizione a Esperoct.

In 31 su 59 PUP senza inibitori, è stata osservata una riduzione transitoria del recupero incrementale (*incremental recovery*, IR) del fattore VIII dopo l'esposizione a Esperoct. C'erano 17 PUP con misurazioni consecutive di IR diminuito, tutti questi soggetti avevano anticorpi IgG anti-PEG. Non può essere esclusa un'associazione tra anticorpi anti-PEG e basso IR.

#### Efficacia clinica di Esperoct nel trattamento di emorragie e durante il trattamento al bisogno

L'efficacia di Esperoct nel trattamento degli episodi emorragici è stata dimostrata in tutti i gruppi di età. La gran parte dei sanguinamenti trattati con Esperoct era di gravità lieve/moderata.

Il successo complessivo del tasso del trattamento di sanguinamenti è stato dell'87,7% e del 94,4% di tutti i sanguinamenti trattati con 1-2 iniezioni.

In 12 pazienti sopra i 18 anni di età, 1 126 sanguinamenti sono stati trattati tra i pazienti che hanno ricevuto il trattamento su richiesta con una dose media di trattamento di 38,1 UI/kg con un consumo medio annuale di 1 457 UI/kg. Dei 1 126 sanguinamenti totali, l'86,9% è stato trattato con 1 iniezione e il 96,8% è stato trattato con efficacia con 1-2 iniezioni di Esperoct.

#### Efficacia clinica di Esperoct in interventi chirurgici maggiori

Esperoct è stato efficace nel mantenimento dell'emostasi in interventi chirurgici maggiori con un tasso di successo del 95,6% in tutti gli interventi chirurgici maggiori effettuati (43 su 45 hanno ricevuto una valutazione di effetto come 'eccellente' o 'buona').

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In totale, sono stati valutati 129 profili di farmacocinetica (*pharmacokinetic*, PK) di singole dosi di Esperoct in 86 pazienti (inclusi 24 pazienti pediatrici di età compresa tra 0 a meno di 12 anni).

Tutti gli studi farmacocinetici con Esperoct sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati affetti da emofilia A severa (fattore VIII  $\leq$  1%). I pazienti hanno ricevuto una singola dose di 50 UI/kg, e sono stati raccolti campioni di sangue prima della somministrazione e in diversi momenti fino a 96 ore dopo la somministrazione.

L'emivita di Esperoct è stata 1,6 volte più lunga paragonata ai prodotti con fattore VIII non pegilati negli adulti.

### Parametri farmacocinetici

Sono stati valutati un totale di 108 profili farmacocinetici a singola dose di 50 UI/kg di Esperoct in 69 pazienti. I parametri farmacocinetici di una dose singola sono paragonabili tra i bambini piccoli (di età compresa tra 0 a meno di 6 anni) e i bambini più grandi (di età compresa tra 6 e 12 anni), e tra adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) e adulti (di età pari o superiore ai 18 anni).

Come previsto, il recupero incrementale si è dimostrato essere più basso, mentre la clearance regolata del peso corporeo si è dimostrata essere più alta nei bambini a confronto con adolescenti e adulti. In generale, c'è stata una tendenza di recupero incrementale in aumento e una diminuzione di clearance (mL/a/kg) con l'età. Ciò corrisponde a un volume più alto di distribuzione per chilo di peso corporeo nei bambini a confronto con gli adulti (tabella 4).

I parametri farmacocinetici di una dose singola determinati dopo 28 settimane di trattamento in profilassi con Esperoct sono stati coerenti con i parametri farmacocinetici iniziali.

I parametri farmacocinetici di una dose singola di Esperoct sono elencati in tabella 4. L'uso di Esperoct nei bambini al di sotto di 12 anni non è indicato.

**Tabella 4 Parametri farmacocinetici (media geometrica [CV%]) di Esperoct in bambini, adolescenti e adulti per età dopo una dose singola di 50 UI/kg sulla base del test cromogenico**

Parametro farmacocinetico N=N. di pazienti	Da 0 a meno di 6 anni N=13	Da 6 a meno di 12 anni N=11	Da 12 a meno di 18 anni N=3	Da 18 anni in poi N=42
Numero di profili	13	11	5	79
IR (UI/dL) per UI/kg) <sup>a</sup>	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Attività massima del fattore VIII (UI/dL) <sup>a</sup>	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t <sub>1/2</sub> (ore)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
AUC <sub>inf</sub> (UI*ora/dL)	2 147 (47)	2 503 (42)	3 100 (44)	3 686 (35)
CL (mL/ora/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
MRT (ore)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) <sup>b</sup>

Abbreviazioni: AUC = area sotto il profilo di tempo dell'attività del fattore VIII; t<sub>1/2</sub> = emivita terminale; MRT = tempo medio di permanenza; CL = clearance; V<sub>ss</sub> = volume di distribuzione allo stato stazionario; IR = recupero incrementale.

<sup>a</sup> Il recupero incrementale e il fattore VIII sono stati verificati 30 minuti post-somministrazione per i pazienti di 12 anni e oltre e 60 minuti post-somministrazione (primo campione) per i bambini al di sotto dei 12 anni.

<sup>b</sup> Calcolo su 67 profili.

La media dei livelli di attività plasmatica del fattore VIII allo steady state durante il trattamento in profilassi con dosi di Esperoct da 50 UI / kg ogni 4 giorni è 3,0 UI/dL (IC 95%: 2,6; 3,4) in pazienti da 12 anni in poi.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità a dosi ripetute, i dati non clinici non mostrano rischi particolari per l'uomo.

## 6. INFORMAZIONE FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Polvere

Cloruro di sodio  
L-istidina  
Saccarosio (E 473)  
Polisorbato 80 (E 433)  
L-metionina  
Cloruro di calcio diidrato  
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) (E 524)  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH) (E 507)

#### Solvente

Cloruro di sodio  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o ricostituiti con soluzioni iniettabili diverse dalla solvente di cloruro di sodio fornita.

Il prodotto ricostituito non deve essere somministrato nella stessa linea di infusione o contenitore con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

#### Flaconcino non aperto (prima della ricostituzione):

3 anni se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato:

- a temperatura ambiente ( $\leq 30$  °C) per un singolo periodo non superiore a 1 anno
- oppure**
- al di sopra della temperatura ambiente ( $> 30$  °C fino a 40 °C) per un singolo periodo non superiore a 3 mesi

Una volta che il prodotto è stato conservato al di fuori del frigorifero, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero.

Registrare l'inizio del periodo di conservazione al di fuori del frigorifero e la temperatura di conservazione nello spazio fornito sulla confezione.

#### Dopo ricostituzione (500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI)

La stabilità fisica e chimica in uso del prodotto è stata dimostrata per:

- 24 ore se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) o
- 4 ore a  $\leq 30$  °C o
- 1 ora tra  $> 30$  °C e 40 °C, solo se il prodotto è stato conservato al di sopra della temperatura ambiente ( $> 30$  °C fino a 40 °C) prima della ricostituzione per non più di 3 mesi.

#### Dopo ricostruzione (4 000 UI, 5 000 UI)

La stabilità fisica e chimica in uso del prodotto è stata dimostrata per:

- 24 ore se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) o
- 4 ore a  $\leq 30$  °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, il tempo di conservazione in uso del prodotto e le condizioni precedenti l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non possono essere superiori a quanto descritto sopra, a meno che la ricostituzione non sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Applicabile per 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI

Per la conservazione a temperatura ambiente ( $\leq 30$  °C o fino a 40 °C) e le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

#### Applicabile per 4 000 UI, 5 000 UI

Per la conservazione a temperatura ambiente ( $\leq 30$  °C) e le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni confezione di Esperoct contiene:

- 1 flaconcino in vetro (tipo I) con polvere, chiuso con un tappo in plastica clorobutilica, una guarnizione in alluminio con un tappo di chiusura in plastica
- 1 adattatore sterile per flaconcino per la ricostituzione
- 1 siringa preriempita da 4 mL di solvente con una protezione (polipropilene), un pistone di gomma (bromobutile) e un cappuccio con tappo di gomma (bromobutile).
- 1 stantuffo (polipropilene).

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Esperoct deve essere somministrato per via endovenosa dopo la ricostituzione della polvere con il solvente contenuto nella siringa. Dopo la ricostituzione, la soluzione è un liquido limpido e incolore, privo di particelle visibili. Prima della somministrazione, si deve controllare che il medicinale ricostituito non presenti particelle e alterazioni del colore. La soluzione deve essere limpida e incolore. Non usare soluzioni che appaiono torbide o presentano depositi.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il foglio illustrativo.

La velocità di somministrazione deve essere determinata in base ai livelli di confort del paziente, per circa 2 minuti.

È necessario anche un set di infusione (ago a farfalla con tubicino), tamponi sterili imbevuti di alcool, garze e cerotti. Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di Esperoct.

Utilizzare sempre in condizioni asettiche.

#### Smaltimento

Dopo l'iniezione, smaltire in modo sicuro la siringa con il set di infusione e il flaconcino con l'adattatore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2019

Data dell'ultimo rinnovo:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RIGUARDO SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'UTILIZZAZIONE**

• **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzazione**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro i tempi stabiliti, le misure di seguito indicate:

<b>Descrizione</b>	<b>Scadenza</b>
Studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS): al fine di indagare sui potenziali effetti dell'accumulo di PEG nel plesso coroideo del cervello e di altri tessuti / organi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio di sicurezza successivo all'autorizzazione secondo un protocollo concordato	31/12/2027

Agenzia Italiana del Farmaco