

## **Esperoct® 500 UI Polvo y disolvente para solución inyectable**

## **Esperoct® 1000 UI Polvo y disolvente para solución inyectable**

### **Composición**

#### *Ingrediente activo*

Turoctocog alfa pegol (factor VIII de coagulación humano [ADNr], pegilado).

#### *Excipientes*

#### *Polvo:*

Cloruro de sodio, L-histidina, sacarosa, polisorbato 80, L-metionina, cloruro de calcio dihidrato, hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y ácido clorhídrico (para ajuste del pH).

*Disolvente:* cloruro de sodio, agua para inyectables.

El turoctocog alfa pegol (factor VIII de coagulación humano [ADNr]) se produce mediante tecnología de ADN recombinante en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO). El turoctocog alfa pegol es un conjugado covalente de la proteína turoctocog alfa\* con un polietilenglicol (PEG) de 40 kDa.

#### *Excipiente con efecto conocido*

Más de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial.

### **Forma farmacéutica y cantidad de ingrediente activo por unidad**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Cada vial contiene, de acuerdo con la declaración, 500 UI y 1000 UI de turoctocog alfa pegol.

Después de la reconstitución de la solución, 1 ml de Esperoct® contiene aproximadamente 125 UI y 250 UI de turoctocog alfa pegol cada uno.

El polvo es de color blanco a blanquecino.

El disolvente es transparente e incoloro.

La potencia (UI) se determina mediante el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Esperoct® es de aproximadamente 9500 UI/mg de proteína.

### **Indicaciones/Posibles usos**

Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia A tratados previamente (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® no contiene ninguna cantidad farmacológicamente eficaz del factor de von Willebrand y, por lo tanto, no es adecuado para el tratamiento del síndrome de von Willebrand-Jürgens.

### **Posología y administración**

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

#### *Posología habitual*

#### *Pacientes no tratados previamente*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Esperoct® en pacientes no tratados previamente.

#### *Monitoreo del tratamiento*

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda la determinación adecuada de los niveles de actividad del factor VIII para ajustar la dosis que se administrará y la frecuencia de la administración de Esperoct®. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra distintas vidas medias y recuperaciones progresivas. En el caso de intervenciones quirúrgicas importantes en particular, es necesario monitorear la terapia de reemplazo del factor VIII midiendo la actividad del factor VIII en plasma.

La actividad del factor VIII de Esperoct® se puede medir de forma confiable mediante los ensayos convencionales de factor VIII, el análisis de coagulación de una etapa y el ensayo cromogénico.

Algunos reactivos a base de sílice (p. ej., APTT-SP, STA-PTT, TriniCLOT) deben evitarse al usar un ensayo de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII, ya que pueden causar subestimación. Esto es de importancia, en particular cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

## Posología

La dosis, el intervalo de administración y la duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII objetivo, así como el estado clínico del paciente. La cantidad de factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI), de acuerdo con el estándar de concentrado actual de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa en un porcentaje (en relación con plasma humano normal) o en unidades internacionales por dl (en relación con el estándar internacional para el factor VIII en plasma).

### Tratamiento a demanda y de episodios hemorrágicos

El cálculo de la dosis requerida del factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0,5 (UI/kg por UI/dl)

La respuesta farmacocinética (p. ej., semivida, recuperación in vivo) y la respuesta clínica de los pacientes pueden variar de un paciente a otro. La posología y la frecuencia de administración de ESPEROCT® deben basarse en la respuesta clínica individual.

Los lineamientos para la administración de Esperoct® para el tratamiento a demanda y el tratamiento de episodios hemorrágicos se proporcionan en la Tabla 1. Los niveles de actividad del factor VIII deben mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o por encima de ellos (en UI/dl o % de lo normal). La frecuencia de administración y la duración del tratamiento deben ajustarse caso por caso para obtener una eficacia clínica óptima.

Tabla 1: Lineamientos para el tratamiento de episodios hemorrágicos con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % de lo normal) <sup>a</sup>	Frecuencia de las dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia oral leve	20-40	Repetir cada 12-24 horas. Al menos durante un día hasta que finalice el episodio hemorrágico (que se manifiesta como dolor) o hasta que se alcance la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12-24 horas durante tres a cuatro días o más, hasta que el dolor y el deterioro agudo desaparezcan.
<i>Hemorragias graves o potencialmente mortales</i>	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se elimine la amenaza.

<sup>a</sup> La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0,5 (UI/kg por UI/dl)

### Tratamiento perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para la cirugía dependen del procedimiento y de la práctica local. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben basarse en la respuesta clínica individual.

La Tabla 2 contiene recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el tratamiento perioperatorio. El objetivo debe ser el mantenimiento de la actividad del factor VIII en el rango objetivo o por encima de este.

Tabla 2: Lineamientos para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl o % de lo normal) <sup>a</sup>	Frecuencia de las dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
<i>Cirugía menor</i> incluyendo la extracción de dientes	30-60	Cada 24 horas, al menos una vez al día, hasta que comience la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (preoperatorio y posoperatorio)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se logre la cicatrización de las heridas adecuada, luego trate durante al menos siete días adicionales para mantener una actividad del factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

<sup>a</sup> La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) × 0,5 (UI/kg por UI/dl)

#### *Profilaxis de rutina con Esperoct®*

Adultos y adolescentes (12 años o más): la dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kg de peso corporal cada 4 días. A partir de entonces, el régimen de administración puede ajustarse a 50 UI/kg cada 3-4 días, o 75 UI/kg cada siete días en función de la respuesta del paciente (baja tasa de hemorragia de 0-2 episodios en los últimos seis meses) y a criterio del médico responsable del tratamiento.

Niños (menores de 12 años): se administra una dosis de 65 UI (50 a 75 UI) de Esperoct® por kg de peso corporal dos veces por semana.

#### *Método de administración*

Vía intravenosa.

Esperoct® debe administrarse por inyección intravenosa (por aproximadamente dos minutos) después de la reconstitución del polvo liofilizado con 4 ml de disolvente de cloruro de sodio al 0,9 % (incluido).

Esperoct® no debe mezclarse ni reconstituirse con soluciones inyectables que no sean el disolvente de cloruro de sodio suministrado.

No administre Esperoct® reconstituido en los mismos tubos o envases que contienen otras especialidades medicinales.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución de la especialidad medicinal antes de la administración, consulte "Observaciones sobre la manipulación" en "Notas especiales".

Se requiere una formación adecuada si la administración debe ser llevada a cabo por el paciente o una persona que atiende al paciente.

#### *Registro del número de lote*

Con el fin de garantizar la trazabilidad de los fármacos biotecnológicos, se deben documentar el nombre comercial y el número de lote para cada tratamiento.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes que se mencionan en la sección "Composición". Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

### **Advertencias y precauciones de uso**

#### *Hipersensibilidad*

Con el tratamiento con Esperoct®, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. La preparación contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que interrumpan el uso del tratamiento con Esperoct® de inmediato y que se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes de los signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad (urticaria localizada, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia).

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el choque.

## *Inhibidores*

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) usando el ensayo modificado de Bethesda. El riesgo de la formación de inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII; este riesgo es más alto dentro de los primeros 20 días de exposición. Los inhibidores a veces pueden formarse incluso después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) en pacientes tratados previamente con una duración de más de 100 días de exposición, y que tenían antecedentes de formación de inhibidores después de cambiar de un producto de factor VIII a otro. Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes sean monitoreados cuidadosamente para detectar la presencia de inhibidores después de un cambio en la preparación.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor. Los inhibidores de baja titulación, que están presentes solo de forma temporal o permanecen con título bajo, suponen menos riesgo de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de título alto.

En general, todos los pacientes tratados con preparaciones de factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y análisis de laboratorio apropiados. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si la hemorragia no se controla con una dosis apropiada, se debe verificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz. En este caso, se deben considerar otras opciones de tratamiento. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

### *Disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente*

A partir de los informes post-comercialización, se ha informado una disminución de la actividad del factor VIII en pacientes tratados previamente en ausencia de inhibidores detectables del factor VIII. La disminución de la actividad del factor VIII se observó en el momento del cambio a Esperoct®. Se debe considerar la determinación adecuada de la actividad del factor VIII al cambiar de terapia.

### *Eventos cardiovasculares*

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de reemplazo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

### *Complicaciones relacionadas con el catéter*

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, incluidas las infecciones locales, la bacteriemia y la trombosis en el sitio del catéter.

### *Consideraciones relacionadas con el excipiente*

Después de la reconstitución, esta especialidad medicinal contiene 30,5 mg de sodio por vial perforable. Esto equivale a 1,5 % de la ingesta diaria recomendada por la OMS de 2,0 g de sodio para adultos.

### *Niños y adolescentes*

Las advertencias especiales y precauciones de uso mencionadas se aplican tanto a adultos como a niños.

## **Interacciones**

No se han informado interacciones entre productos de factor VIII de coagulación humano (ADNr) y otras especialidades medicinales.

### **Embarazo, lactancia**

No se han realizado estudios de reproducción animal con Esperoct®. Debido a la rareza de la hemofilia A en mujeres, no hay datos clínicos disponibles sobre el uso de Esperoct® durante el embarazo o la lactancia. Por lo tanto, Esperoct® no se debe usar durante el embarazo o la lactancia, a menos que esté claramente indicado.

### **Efecto en la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria**

Esperoct® no influye en su capacidad para conducir vehículos o usar maquinaria.

## **Reacciones adversas**

### *Resumen del perfil de seguridad*

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (como hipersensibilidad, erupción cutánea, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden provocar anafilaxia grave (incluido choque anafiláctico).

En muy raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas de hámster con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct<sup>®</sup>, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, esta afección se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. En estos casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

#### *Tabla de reacciones adversas*

Las frecuencias de reacciones adversas que se produjeron en 270 pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia A grave (<1 % de actividad del factor VIII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores durante cinco posibles ensayos clínicos multicéntricos se enumeran en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se clasifican por clasificación por órganos, aparatos o sistemas y frecuencia del MedDRA de acuerdo con la siguiente convención:

“Muy frecuentes” (≥1/10),

“Frecuentes” (≥1/100 a <1/10),

“Poco frecuentes” (≥1/1000 a <1/100),

“Infrecuentes” (≥1/10000 a <1/1000),

“Muy infrecuentes” (<1/10000).

“Frecuencia desconocida” (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

*Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas en ensayos clínicos en PTP\**

Clasificación por Órganos, Aparatos o Sistemas del MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema nervioso y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes***
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de la inyección**	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea Eritema Prurito	Frecuentes
Investigaciones	Disminución de los niveles del factor VIII de coagulación	Se desconoce****

\* PTP: pacientes tratados previamente.

\*\* Las reacciones en la zona de la inyección incluyen: reacción en la zona de la inyección, hematoma en el lugar de la punción del vaso, reacción en el lugar de la infusión, enrojecimiento de la piel en la zona de la inyección, erupción cutánea en la zona de la inyección, dolor en la zona de la punción del vaso e hinchazón en la zona de la inyección.

\*\*\* Frecuencia basada en estudios de todos los productos de FVIII, incluidos pacientes con hemofilia A grave.

\*\*\*\* Basado en informes post-comercialización.

#### *Población pediátrica*

Pacientes tratados previamente: el perfil de seguridad de Esperoct<sup>®</sup> no mostró diferencias entre niños, adolescentes y adultos tratados previamente.

#### *Poblaciones específicas*

*Pacientes no tratados previamente:*

La seguridad de Esperoct<sup>®</sup> aún no se ha demostrado en pacientes que nunca fueron tratados previamente.

La notificación de sospechas de efectos secundarios después de la autorización es de gran valor. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo-beneficio de la especialidad medicinal.

También puede comunicarlos directamente a través del siguiente E-mail [io-balat-clat-safety@novonordisk.com](mailto:io-balat-clat-safety@novonordisk.com).

### **Sobredosis**

En estudios clínicos con Esperoct<sup>®</sup>, no se ha informado sobredosis de Esperoct<sup>®</sup> con dosis de hasta 114 UI/kg. No se han informado síntomas clínicos asociados con sobredosis de Esperoct<sup>®</sup>.

### **Propiedades/Efectos**

*Código ATC B02BD02*

*Mecanismo de acción/Farmacodinámica*

Esperoct<sup>®</sup> es un producto de factor VIII humano recombinante purificado (rFVIII) con un polietilenglicol (PEG) de 40 kDa conjugado a la proteína. El PEG se une al glicano O en el dominio B truncado del rFVIII (turoctocog alfa). El mecanismo de acción de Esperoct<sup>®</sup> se basa en la sustitución del factor VIII deficiente o ausente en pacientes con hemofilia A.

Cuando Esperoct<sup>®</sup> es activado por trombina en el lugar de la lesión, el dominio B que contiene la fracción de PEG y la región a3 se escinden, de modo que el factor VIII recombinante activado (rFVIIIa) tenga una estructura similar a la del factor VIIIa nativo.

La terapia de reemplazo aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII, lo que permite una corrección temporal de la deficiencia del factor VIII y corrección de las tendencias hemorrágicas.

*Eficacia clínica*

*Eficacia clínica en la prevención y el tratamiento de episodios hemorrágicos*

La eficacia clínica de Esperoct<sup>®</sup> en la prevención y el tratamiento de las hemorragias se investigó en cinco estudios clínicos prospectivos, multicéntricos en pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia A grave. El efecto hemostático se ha confirmado en adultos/adolescentes y en niños.

*Profilaxis de rutina en adultos/adolescentes*

El efecto profiláctico de Esperoct<sup>®</sup> se demostró en adultos/adolescentes (12 años o más) con una administración de 50 UI por kg de peso corporal cada 3-4 días en 175 pacientes. La mediana de la tasa anual de hemorragias (ABR) en adultos y adolescentes que recibieron Esperoct<sup>®</sup> cada 3-4 días fue de 1,18 (rango intercuartílico (IQR): 0,00; 4,25), mientras que la ABR espontánea fue de 0,00 (IQR: 0,00; 1,82), la ABR traumática fue de 0,00 (IQR: 0,00; 1,74) y la ABR articular fue de 0,85 (IQR: 0,00; 2,84). De los 175 adultos/adolescentes que recibieron profilaxis, 70 (40 %) no tuvieron ninguna hemorragia.

Los adultos/adolescentes que tuvieron una tasa baja de hemorragias, es decir, 0-2 episodios hemorrágicos, durante los últimos seis meses y habían recibido al menos 50 dosis de Esperoct<sup>®</sup> tuvieron la opción de ser aleatorizados al tratamiento profiláctico cada siete días (75 UI/kg cada siete días) o cada cuatro días (50 UI/kg cada cuatro días). Un total de 55 de los pacientes elegibles eligieron la aleatorización (17 a la administración cada cuatro días y 38 a 75 UI cada siete días). En general, los participantes del estudio que fueron tratados cada siete días pudieron mantener una baja tasa de hemorragia con una dosis más alta de tratamiento profiláctico a intervalos más largos. La mediana de la tasa anual de hemorragias fue de 0,00 para los pacientes tratados cada cuatro días (IQR: 0,00; 2,23) y de 0,00 para los pacientes tratados cada siete días (IQR: 0,00; 2,36).

No se observaron diferencias evidentes en la ABR entre los grupos etarios.

*Profilaxis de rutina en niños (menores de 12 años)*

Un total de 68 niños menores de 12 años recibieron tratamiento profiláctico con Esperoct<sup>®</sup> a 65 UI por kg de peso corporal (50-75 UI/kg) dos veces por semana. El efecto profiláctico de Esperoct<sup>®</sup> se demostró en todos los niños menores de 12 años con una tasa anual de hemorragia de 1,95 (IQR: 0,00; 2,79), mientras que la mediana de la ABR espontánea fue de 0,00 (IQR: 0,00; 0,00), la ABR traumática fue de 0,00 (IQR: 0,00; 2,03) y la ABR articular fue de 0,00 (IQR: 0,00; 1,95). En 29 (42,6 %) de los 68 niños, no se produjo hemorragia durante el tratamiento profiláctico con Esperoct<sup>®</sup> a una dosis de 65 UI/kg (50-75 UI/kg).

10 de los 13 pacientes con 17 articulaciones diana como valor inicial no tuvieron hemorragia en 14 de sus articulaciones diana durante la fase de tratamiento de 12 meses.

Si se incluyen datos de la fase de extensión del estudio con una exposición media de 3,4 años, la mediana de la tasa anual de hemorragias es de 0,98 (IQR: 0,27; 1,44).

### *Eficacia clínica de Esperoct® en el tratamiento de episodios hemorrágicos y durante el tratamiento a demanda*

Se demostró la eficacia de Esperoct® en el tratamiento de episodios hemorrágicos en todos los grupos etarios. La gran mayoría de las hemorragias tratadas con Esperoct® fueron de intensidad leve/moderada.

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento a demanda, se trataron 1.126 hemorragias en 12 pacientes mayores de 18 años, con una dosis de tratamiento promedio para hemorragias leves o moderadas de 38,1 UI/kg. En total, el 86,9 % de 1.126 hemorragias fueron tratadas de manera eficaz con una inyección de Esperoct®. En total, el 96,8 % de 1.126 hemorragias fueron tratadas de manera eficaz con 1-2 inyecciones de Esperoct®.

La tasa de éxito general del tratamiento de las hemorragias fue del 87,7 %, y el 94,4 % de las hemorragias se trataron con una o dos inyecciones.

### *Eficacia clínica de Esperoct® en procedimientos quirúrgicos mayores*

Esperoct® fue eficaz para mantener la hemostasia durante cirugías mayores (43 de 45 tuvieron el efecto calificado como “excelente” o “bueno”), con una tasa de éxito del 95,6 % para todas las cirugías mayores realizadas.

Seguridad clínica: consulte “Contraindicaciones”, “Reacciones adversas”, “Advertencias y precauciones de uso”, “Interacciones” y “Sobredosis”.

### **Farmacocinética**

Se evaluó un total de 129 perfiles farmacocinéticos (PK) de dosis única de Esperoct® en 86 pacientes (incluidos 24 pacientes pediátricos de 0 a menos de 12 años de edad).

Todos los estudios farmacocinéticos de Esperoct® se realizaron en pacientes con hemofilia A grave tratados previamente (factor VIII <1 %). Los pacientes recibieron una dosis única de 50 UI/kg. Se obtuvieron muestras de sangre antes de la administración y en múltiples puntos temporales hasta 96 horas después de la administración. La farmacocinética de Esperoct® se comparó con la farmacocinética de los productos de factor VIII no modificados, es decir, productos recombinantes y productos derivados de plasma. La semivida de Esperoct® fue 1,6 veces más prolongada en comparación con las preparaciones de factor VIII no modificadas.

Se examinaron muestras de plasma para determinar la actividad del factor VIII mediante ensayos cromogénicos de coagulación y ensayos de coagulación de una etapa. Los parámetros farmacocinéticos de ambas pruebas fueron comparables.

### *Parámetros farmacocinéticos*

Se evaluó un total de 108 perfiles farmacocinéticos de dosis única de 50 UI/kg de Esperoct® en 69 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única son comparables entre niños pequeños (0 a menos de 6 años) y niños mayores (6 a menos de 12 años), y entre adolescentes (12 a 17 años) y adultos (18 años o más).

Como era de esperar, la recuperación incremental pareció ser menor, mientras que la depuración ajustada al peso corporal pareció ser mayor en niños que en adultos y adolescentes. En general, hubo una tendencia de aumento en la recuperación incremental y disminución en la depuración (ml/h/kg) con la edad. Esto ya se ha descrito para otras preparaciones del factor VIII y corresponde a un mayor volumen de distribución por kg de peso corporal en los niños en comparación con los adultos (Tabla 4).

Los parámetros farmacocinéticos de dosis única determinados después de 28 semanas de tratamiento profiláctico con Esperoct® fueron coherentes con los parámetros farmacocinéticos iniciales.

*Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de dosis única de Esperoct® 50 UI/kg en niños, adolescentes y adultos por edad, según lo determinado por ensayo cromogénico (media geométrica [CV%])*

Parámetro farmacocinético N = cantidad de pacientes	De 0 a 6 años N=13	De 6 a 12 años N=11	De 12 a 17 años N=3	≥18 añ os N=42
Número de perfiles	13	11	5	79
IR (UI/dl) por UI/kg) <sup>a</sup>	1,80 (29)	1,99 (25)	2,79 (12)	2,63 (22)
Actividad máxima del factor VIII (UI/dl) <sup>a</sup>	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t <sub>1/2</sub> (horas)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)

ABC <sub>inf</sub> (UI*h/dl)	2.147 (47)	2.503 (42)	3.100 (44)	3.686 (35)
CL (ml/h/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 (h)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) <sup>b</sup>

*Abreviaturas:* ABC = área bajo la curva de tiempo de actividad del factor VIII; t<sub>1/2</sub> = vida media terminal; MRT = tiempo promedio de residencia; CL = depuración; V<sub>ss</sub> = volumen de distribución en estado estacionario; IR = recuperación progresiva.

<sup>a</sup> Se determinaron la recuperación progresiva y el factor VIII 30 minutos posterior a la administración de la dosis en pacientes de 12 años o más y 60 minutos posterior a la administración de la dosis (primera muestra) para niños menores de 12 años.

<sup>b</sup> Cálculo basado en 67 perfiles.

El nivel medio de factor VIII en plasma en estado estacionario antes de la administración durante el tratamiento profiláctico con Esperoct<sup>®</sup> administrado a 50 UI/kg cada cuatro días es de 3,0 UI/dl (IC del 95 %: 2,6; 3,4) en pacientes de 12 años o más.

En pacientes menores de 12 años de edad que recibieron 60 UI/kg (50-75 UI/kg) dos veces por semana, el nivel medio de factor VIII en plasma en estado estacionario antes de la administración durante el tratamiento profiláctico fue de 1,5 UI/dl (IC del 95 %: 1,2; 1,9).

#### *Duración prevista de la actividad del factor VIII superior al 5 %*

Los perfiles de actividad del factor VIII en estado estacionario se simularon utilizando un modelo de un solo compartimento con cinética de eliminación de primer orden y con parámetros de depuración farmacocinética (CL) y volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) en estado estacionario.

Las predicciones farmacocinéticas mostraron que los pacientes tratados cada 3-4 días generalmente (72-95 % del tiempo) tenían una actividad del factor VIII superior al 5 % (es decir, hemofilia leve). Los pacientes tratados con 75 UI/kg cada 7 días deben tener una actividad del factor VIII superior al 5 % en el 57 % de los casos.

#### **Datos preclínicos**

Esperoct<sup>®</sup> se administró como parte de un estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratas inmunodeficientes (50-1.200 UI/kg/4 días durante 52 semanas). No se produjeron cambios histopatológicos ni resultados adversos relacionados con el tratamiento. El PEG no se pudo detectar en los tejidos cerebrales (incluido el plexo coroideo) mediante tinción inmunohistoquímica específica de PEG.

No se observó ningún efecto sobre los parámetros de seguridad farmacológica (función cardiovascular, renal, respiratoria y central) en monos japoneses macho que recibieron Esperoct<sup>®</sup> hasta 2.500 UI/kg/3 días.

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Esperoct<sup>®</sup>, ni estudios para determinar los efectos de Esperoct<sup>®</sup> sobre la genotoxicidad, la fertilidad y las funciones reproductivas y del desarrollo. Se realizó una comprobación del potencial carcinogénico de Esperoct<sup>®</sup>, que indicó que no había riesgo carcinogénico.

#### **Notas especiales**

##### *Incompatibilidades*

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta especialidad medicinal no debe mezclarse con otras.

##### *Estabilidad*

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en la caja, en la etiqueta del vial perforable y en la jeringa.

##### *Vial sin abrir (antes de la reconstitución):*

Vida útil: 30 meses cuando se conserva en el refrigerador (2-8 °C). Durante la vida útil, la preparación puede conservarse en:

- A temperatura ambiente (≤30 °C) durante un máximo de 12 meses



- Por encima de la temperatura ambiente (>30 °C – 40 °C) durante un máximo de tres meses.

Una vez retirado el producto del refrigerador, no debe volver a ser almacenado en el refrigerador.

Registre el inicio del almacenamiento fuera del refrigerador y la temperatura de almacenamiento en el espacio proporcionado en la caja.

Mantenga el vial en la caja para protegerlo de la luz.

#### *Estabilidad después de la apertura*

##### *Después de la reconstitución*

Desde un punto de vista microbiológico, la especialidad medicinal debe usarse inmediatamente después de la reconstitución. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso respecto de lo siguiente:

- 24 horas cuando se almacenó en el refrigerador (2-8 °C) o
- Cuatro horas cuando se almacena a ≤30 °C) o
- Dos horas almacenado entre >30 °C y 40 °C, solo si el producto se conservó por encima de la temperatura ambiente (>30 °C hasta 40 °C) antes de la reconstitución durante no más de tres meses.

Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad de los usuarios. Se recomienda que la preparación reconstituida no se almacene ni se use durante más tiempo del indicado anteriormente, a menos que la reconstitución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

La preparación reconstituida debe conservarse en el vial perforable.

#### *Observaciones específicas sobre el almacenamiento*

Para conservar en el refrigerador (entre 2-8 °C). No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Mantener fuera del alcance de los niños.

Para el almacenamiento a temperatura ambiente (≤30 °C) o hasta 40 °C y condiciones de almacenamiento después de la reconstitución de la especialidad medicinal, consulte la sección “Notas especiales: *Estabilidad después de la apertura*”.

#### *Observaciones sobre la manipulación*

Esperoct® debe administrarse por vía intravenosa después de la reconstitución del polvo con el disolvente suministrado en la jeringa. Después de la reconstitución, la solución tiene aspecto de líquido transparente e incoloro, sin partículas visibles. La especialidad medicinal reconstituida debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de material particulado y cambio de color antes de la administración. La solución debe ser transparente e incolora. No utilice soluciones turbias o que tengan depósitos.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución de la especialidad medicinal antes de la administración, consulte el inserto de la caja.

La tasa de administración debe ser determinada por el nivel de comodidad del paciente durante aproximadamente dos minutos.

También se necesitará un equipo de infusión (aguja de mariposa con tubos), hisopos con alcohol estériles, gasas y apósitos. Estos dispositivos no se incluyen en el envase de Esperoct®.

Utilizar siempre una técnica aséptica.

#### *Eliminación*

Después de la inyección, deseche de forma segura la jeringa con el equipo de infusión y el vial con el adaptador del vial.

Toda especialidad medicinal no utilizada o los materiales de desecho se deben eliminar de acuerdo con las regulaciones locales.

#### **Presentación**

Cada envase de 500 UI y 1000 UI de Esperoct® polvo y disolvente para solución inyectable contiene:

- Un vial de vidrio (tipo I) con polvo cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo, un sello de aluminio con una tapa de plástico a presión.
- Un adaptador estéril de vial para reconstitución
- Una jeringa prellenada de 4 ml de disolvente, un émbolo de caucho (bromobutilo) y una

punta con capuchón (bromobutilo)

- Un vástago de émbolo (polipropileno).

Los tapones de caucho, capuchón y el émbolo de caucho no contienen látex natural.

***Fabricante***

Novo Nordisk A/S

Dinamarca

***Fecha de revisión local:***

Julio-2022

*Esperoct<sup>®</sup> es una marca registrada propiedad de Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.*

© 2023

Novo Nordisk A/S