

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 62,5 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 125 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 250 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 500 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 250 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 62,5 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 500 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 125 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 1000 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 250 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 2000 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 500 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 3000 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 750 IU moroktokoga alfa.

* Jačina (internacionalne jedinice) je određena pomoću kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka ReFacto AF je 7600-13 800 IU/mg proteina.

** Ljudski faktor koagulacije VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO). Moroktokog alfa je glikoprotein od 1438 aminokiselina čiji je slijed usporediv s oblikom 90 + 80 kDa faktora VIII (tj. delecijom B-domene) i s postranslacijskim promjenama koje su slične onima kod molekule dobivene iz plazme.

Proces proizvodnje lijeka ReFacto izmijenjen je kako bi se tijekom postupka kultivacije stanica, pročišćavanja i konačne formulacije uklonili svi egzogeni proteini ljudskog ili životinjskog porijekla; te je istovremeno zaštićeni naziv promijenjen u ReFacto AF.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Nakon rekonstitucije, 1,27 mmol (29 mg) natrija po bočici ili napunjenoj štrcaljki.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Bijeli do gotovo bijeli kolačić/prašak

Bistro, bezbojno otapalo

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Bijeli do gotovo bijeli kolačić/prašak u gornjoj komori napunjene štrcaljke

Bistro, bezbojno otapalo u donjoj komori napunjene štrcaljke

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII).

ReFacto AF je pogodan za primjenu u odraslih i djece svih dobi, uključujući novorođenčad.

ReFacto AF ne sadrži von Willebrandov faktor pa stoga nije indiciran u von Willebrandovoj bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije A.

Nadzor liječenja

Savjetuje se odgovarajuće određivanje razina faktora VIII tijekom liječenja kako bi se vodilo određivanje doze koja se primjenjuje i učestalost ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu varirati u svom odgovoru na faktor VIII iskazujući različite poluvijekove i razine povrata. Doza koja se temelji na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu kod pothranjenih bolesnika ili bolesnika prekomjerne tjelesne težine. Posebice u slučaju većih kirurških intervencija neizostavno je precizno praćenje nadomjesne terapije putem testova koagulacije (aktivnost plazmatskog faktora VIII).

Kod praćenja razine aktivnosti faktora VIII u bolesnika tijekom liječenja lijekom ReFacto AF, izričito se preporučuje uporaba kromogenog testa. Prilikom primjene *in vitro* jednofaznog testa zgrušavanja

na temelju tromboplastinskog vremena (aPTT) za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu znatno utjecati i vrsta aPTT reagensa i referentni standard koji se koristi u testu. Također može biti značajnih razlika između rezultata testa dobivenih jednofaznim testom zgrušavanja na temelju aPTT-a i kromogenog testa. Obično su rezultati jednofaznog testa zgrušavanja krvi 20-50% niži od rezultata testa s kromogenim supstratom. Da bi se korigiralo ovo nepodudaranje, može se uporabiti laboratorijski standard za ReFacto AF (vidjeti dio 5.2). To je posebice važno prilikom promjene laboratorija i/ili korištenog reagensa.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika. Primijenjene doze treba titrirati prema kliničkom odgovoru bolesnika. Ako je prisutan inhibitor, mogu biti potrebne više doze ili odgovarajuće specifično liječenje.

Broj jedinica primijenjenog faktora VIII izražen je u međunarodnim jedinicama (IU), koje se odnose na standard SZO-a za lijekove s faktorom VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na Međunarodni standard za faktor VIII u plazmi). Djelovanje jednog IU faktora VIII odgovara količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Drugi lijek s moroktokogom alfa odobren za primjenu izvan Europe ima različitu jačinu dodijeljenu prema proizvodnom standardu jačine kalibriranom prema Međunarodnom standardu SZO-a pomoću jednofaznog testa zgrušavanja krvi; taj se lijek prepoznaje po zaštićenom nazivu XYNTHA. Zbog razlike u metodama koje su se rabile za dodjeljivanje jačine lijekovima XYNTHA i ReFacto AF, 1 IU lijeka XYNTHA (kalibrirano jednofaznim testom) približno odgovara 1,38 IU lijeka ReFacto AF (kalibrirano kromogenim testom). Ako se bolesniku koji se obično liječi lijekom XYNTHA propiše ReFacto AF, nadležni liječnik može razmotriti prilagodbu preporučenih doza na temelju vrijednosti povrata faktora VIII.

Ovisno o režimu koji trenutno primaju, pojedinim osobama s hemofilijom A treba savjetovati da na putovanje ponese odgovarajuću zalihu lijeka s faktorom VIII za predviđeno liječenje. Bolesnicima također treba savjetovati da prije putovanja potraže savjet svog liječnika.

Liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom nalazu da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza određuje se pomoću sljedeće formule:

Potreban broj jedinica (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (% ili IU/dl) x 0,5 (IU/kg po IU/dl), gdje 0,5 IU/kg po IU/dl predstavlja recipročnu vrijednost povrata po jedinici doze koji se općenito opaža nakon infuzije faktora VIII.

Količinu koja će se primijeniti i učestalost primjene uvijek treba odrediti prema kliničkoj učinkovitosti u pojedinom slučaju.

U slučaju krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadanih razina u plazmi (u % normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća tablica može poslužiti kao smjernica za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Stupanj krvarenja/ vrsta kirurškog postupka	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/ Trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili krvarenje u usnoj šupljini	20-40	Ponoviti svakih 12-24 sata. Najmanje 1 dan do prestanka epizode krvarenja praćenog bolom ili do izlječenja.
Opsežnija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematoma	30-60	Ponoviti infuziju svakih 12-24 sata tijekom 3-4 dana ili više do prestanka bola i akutne onesposobljenosti.
Životno opasna krvarenja	60-100	Ponoviti infuziju svakih 8-24 sata do prestanka prijetnje.
Kirurški postupak		
Manji kirurški postupak uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, do izlječenja.
Veći kirurški postupak	80-100 (prije i poslije operacije)	Ponoviti infuziju svakih 8-24 sata do odgovarajućeg cijeljenja rane, a potom terapija još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održala na 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u vremenskim razmacima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, osobito kod mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci između doza ili više doze.

Pedijatrijska populacija

Kad se lijekom ReFacto AF liječe mlađa djeca (u dobi do 6 godina), može se očekivati da će biti potrebna viša doza od one koja se primjenjuje kod odraslih i starije djece (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

Klinička ispitivanja nisu uključila ispitanike starije od 65 godina i više. Općenito, odabir doze za starijeg bolesnika treba se temeljiti na individualnom pristupu.

Oštećenje bubrega ili jetre

Prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre nije ispitana u kliničkim ispitivanjima.

Način primjene

Intravenska primjena.

ReFacto AF se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom nekoliko minuta nakon rekonstitucije liofiliziranog praška za injekciju s otopinom za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) (priložena). Brzinu primjene treba podesiti na razinu koja je bolesniku ugodna. Za osobe koje nisu zdravstveni radnici, a primjenjuju lijek, preporučuje se odgovarajuća obuka.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na protein hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici mogu zaljepiti jednu od samoljepivih naljepnica koje se nalaze na bočici ili napunjenoj štrcaljki da bi zabilježili broj serije u svoj dnevnik ili za prijavu bilo kakvih nuspojava.

Preosjetljivost

S lijekom Refacto AF opažene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Lijek sadrži proteine hrčka u tragovima. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima treba savjetovati da odmah prestanu uzimati lijek i obrate se svom liječniku. Bolesnike treba obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti standardno medicinsko liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti su inhibitori obično IgG imunoglobulini usmjereni protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti, ali nastavlja se tijekom života iako je manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Prijave izostanka učinka

Prijave izostanka učinka, uglavnom u bolesnika koji su primali profilaksu, zaprimljene su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka ReFacto u promet. Zabilježeni izostanak učinka lijeka ReFacto opisan je kao krvarenje u ciljne zglobove, krvarenje u nove zglobove ili subjektivan osjećaj bolesnika da je nastupilo novo krvarenje. Kad se propisuje ReFacto AF, važno je pojedinačno titrirati i pratiti razinu faktora kod svakog bolesnika da bi se osigurao odgovarajući terapijski odgovor (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

Kod bolesnika s postojećim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, nadomjesna terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera (vidjeti dio 4.8).

Sadržaj natrija

Nakon rekonstitucije ovaj lijek sadrži 1,27 mmol (29 mg) natrija po bočici ili napunjenoj štrcaljki, što odgovara 1,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Ovisno o tjelesnoj težini bolesnika i doziranju lijeka ReFacto AF, bolesnici mogu primiti više bočica lijeka ili napunjenih štrcaljki. To je potrebno uzeti u obzir ako je bolesnik na prehrani s niskim udjelom soli.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s faktorom VIII, stoga nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, nema dostupnog iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ReFacto AF ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimice, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) nisu opažene često uz ReFacto, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije uključujući šok (vidjeti dio 4.4).

U lijeku ReFacto AF može u tragovima biti prisutan protein hrčka. Razvoj protutijela na protein hrčka opažen je vrlo rijetko, ali nije bilo kliničkih posljedica. U ispitivanju lijeka ReFacto, dvadeset od 113

(18%) prethodno liječenih bolesnika imalo je povišen titar anti-CHO protutijela, bez ikakvog vidljivog kliničkog učinka.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući lijekom ReFacto AF. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje se može manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tabelirani popis nuspojava

Tablica prikazana u nastavku u skladu je s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma). Učestalosti su procijenjene u skladu sa sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Tablica navodi nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima s lijekom ReFacto ili ReFacto AF. Učestalosti se temelje na štetnim događajima nastalim tijekom liječenja zbog bilo kojeg uzroka u udruženim kliničkim ispitivanjima na 765 bolesnika.

Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Inhibicija faktora VIII (PUPs)*		Inhibicija faktora VIII (PTPs)*
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	periferna neuropatija; pospanost; disgeuzija
Srčani poremećaji			angina pectoris; tahikardija; palpitacije
Krvožilni poremećaji		krvarenje; hematomi	hipotenzija; tromboflebitis; navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	kašalj		dispneja
Poremećaji probavnog sustava		proljevi; povraćanje; bol u abdomenu; mučnina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		urtikarija; osip; pruritus	hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	zimica; reakcija povezana s mjestom ulaza katetera	astenija; reakcija na mjestu primjene injekcije; bol na mjestu primjene injekcije; upala na mjestu primjene injekcije

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100
Pretrage		pozitivan test na protutijela; pozitivan test na protutijela na faktor VIII	povišena aspartat aminotransferaza; povišena alanin aminotransferaza; povišen bilirubin u krvi; povišena kreatinin fosfokinaza u krvi

* Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. *previously-treated patients*), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. *previously-untreated patients*)

Pedijatrijska populacija

Za jedan slučaj ciste u 11-godišnjeg bolesnika i jedan slučaj opisan kao smetenost u 13-godišnjeg bolesnika zabilježeno je da postoji mogućnost povezanosti s liječenjem lijekom ReFacto AF.

Sigurnost lijeka ReFacto AF bila je procijenjena tijekom ispitivanja provedenih na prethodno liječenim odraslim osobama te prethodno liječenoj djeci i adolescentima (n = 18, u dobi od 12 do 16 godina u jednom ispitivanju i n = 49, u dobi od 7 do 16 godina u potpunom ispitivanju) uz tendenciju prema većoj učestalosti nuspojava u djece u dobi od 7 do 16 godina u usporedbi s odraslima. Dodatno iskustvo o sigurnosti primjene u djece prikupljeno je tijekom ispitivanja koja su obuhvatila prethodno liječene (n = 18 u dobi < 6 godina i n = 19 u dobi od 6 do < 12 godina) i prethodno neliječene (n = 23 u dobi < 6 godina) bolesnike te ono podržava sigurnosni profil sličan onome koji je zabilježen u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan simptom predoziranja s lijekovima s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka: B02BD02.

ReFacto AF sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII bez B-domene (moroktokog alfa). To je glikoprotein približne molekularne mase od 170 000 Da koji se sastoji od 1438 aminokiselina. ReFacto AF ima funkcionalne značajke usporedive s onima endogenog faktora VIII. Aktivnost faktora VIII jako je smanjena u bolesnika s hemofilijom A pa je stoga neophodna nadomjesna terapija.

Kad se primijeni infuzijom bolesniku s hemofilijom, faktor VIII veže se za von Willebrandov faktor prisutan u krvotoku bolesnika.

Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, ubrzavajući pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin i nastaje ugrušak. Hemofilija A je spolno vezan nasljedni poremećaj koagulacije krvi koji nastaje zbog snižene razine faktora VIII:C i rezultira profuznim krvarenjem u zglobove, mišiće i unutarnje organe, bilo spontano ili kao posljedica slučajnih ili kirurških trauma. Nadomjesnom terapijom u plazmi se povisuju razine faktora VIII, što omogućuje privremenu korekciju nedostatka tog faktora i korekciju sklonosti krvarenju.

Klinička djelotvornost

Podaci u tablici ispod odnose se na podatke o prethodno neliječenim bolesnicima i prethodno liječenim bolesnicima obuhvaćenim ispitivanjima lijeka ReFacto AF na bolesnicima u dobi < 12 godina.

Rezultati upotrebe i djelotvornosti u pedijatrijskoj populaciji

	Prethodno liječeni bolesnici < 6 godina	Prethodno liječeni bolesnici 6 do < 12 godina	Prethodno neliječeni bolesnici < 6 godina
Doza prema težini (IU/kg) po profilaktičkoj infuziji ^a medijan (minimum, maksimum)	N = 14 36 IU/kg (28, 51)	N = 13 32 IU/kg (21, 49)	N = 22 46 IU/kg (17,161)
Ukupni ABR svih ispitanika ^b medijan (minimum, maksimum)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Ukupni ABR za ispitanike koji su izjavili na početku da slijede režim liječenja prema potrebi ^c medijan (minimum, maksimum)	N = 5 41,47 (1,6; 50,6)	N = 9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Ukupni ABR za ispitanike koji su izjavili na početku da slijede profilaktički režim liječenja ^c medijan (minimum, maksimum)	N = 13 1,99 (0,0; 11,2)	N = 9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Doza prema težini (IU/kg) po epizodi krvarenja za liječenje krvarenja medijan (minimum, maksimum)	N = 13 35 IU/kg (28, 86)	N = 14 33 IU/kg (17, 229)	N = 21 55 IU/kg (11, 221)
% krvarenja koja su uspješno liječena s ≤ 2 infuzije	98,7 %	98,8 %	96,7 %

ABR = anualizirana stopa krvarenja (engl. *annualized bleed rate*)

^a Tijekom trajanja ispitivanja doza i učestalost primjene lijeka ReFacto AF bile su propisane po nahođenju ispitivača prema lokalnom standardnom liječenju.

^b Ispitanici uključeni u ispitivanje provedeno na prethodno neliječenim bolesnicima nisu se morali pridržavati redovnog kontinuiranog profilaktičkog liječenja. Međutim, uz iznimku jednog ispitanika (koji je liječen samo prema potrebi), većina ispitanika redovno je primala profilaktičke infuzije. Nekoliko njih započelo je s infuzijama primljenim prema potrebi, ali su prešli na profilaktičko liječenje tijekom sudjelovanja u ispitivanju, dok su neki od njih samo povremeno primali profilaktičke infuzije.

^c Ispitanici uključeni u ispitivanje provedeno na prethodno liječenim bolesnicima prijavili su na početku modalitet svog liječenja faktorom VIII (profilaktičkog ili prema potrebi) i nisu morali održavati taj modalitet kao uvjet sudjelovanja u ispitivanju. Tijekom trajanja ispitivanja doza i učestalost primjene lijeka ReFacto AF bile su propisane po nahođenju ispitivača prema lokalnom standardnom liječenju.

Važno je napomenuti da analizirana stopa krvarenja nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

Izazivanje imunološke tolerancije

Podaci o izazivanju imunološke tolerancije (ITI) prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore na faktor VIII. U sklopu pivotalnog ispitivanja s ReFactom u prethodno neliječenih bolesnika pregledani su podaci o izazivanju imunološke tolerancije u 25 bolesnika (15 s visokim titrom, 10 s niskim titrom). Od tih 25 bolesnika, 20 ih je imalo smanjenje titra inhibitora na < 0,6 BU/ml, od njih je inicijalno 11 od 15 imalo visoki titar (≥ 5 BU/ml), a 9 od 10 niski titar. Od 6 bolesnika koji su razvili niski titar inhibitora, ali nisu primili ITI, 5 ih je imalo slično snižavanje titra. Nisu dostupni podaci o dugoročnom ishodu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka ReFacto, izvedena iz ukriženog ispitivanja lijeka ReFacto i koncentrata FVIII dobivenog iz plazme, pomoću testa kromogenim supstratom (vidjeti dio 4.2), u 18 prethodno liječenih bolesnika navedena su u tablici niže.

Procjene farmakokinetičkih parametara za ReFacto u prethodno liječenih bolesnika s hemofilijom A			
PK parametar	Srednja vrijednost	SD	Medijan
AUC _t (IU·h/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
povrat (IU/dl povećanje FVIII:C po IU/kg danog FVIII)	2,4	0,38	2,5

Kratice: AUC_t = površina ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena od nule do posljednje mjerljive koncentracije; t_{1/2} = poluvijek; CL = klirens; FVIII:C = FVIII aktivnost; MRT = srednja vrijednost vremena zadržavanja

U ispitivanju u kojem su jačina lijeka ReFacto AF, ReFacto i aktivnost FVIII u plazmi bolesnika bile mjerene pomoću testa s kromogenim supstratom, pokazalo se da je ReFacto AF bioekvivalentan lijeku ReFacto. Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata za ReFacto AF i ReFacto iznosili su 100,6%, 99,5% za AUC_t i 98,1% za povrat, AUC_t i AUC_∞ (površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od vremena nula do beskonačno). Odgovarajući 90%-tni intervali pouzdanosti za omjere geometrijskih srednjih vrijednosti za ReFacto AF i ReFacto bili su unutar raspona bioekvivalencije od 80% do 125%, pokazujući da su ReFacto AF i ReFacto bioekvivalentni.

U ukriženom farmakokinetičkom ispitivanju, farmakokinetički parametri za ReFacto AF bili su određeni na početku u 25 prethodno liječenih bolesnika (≥ 12 godina) i praćeni nakon ponavljane primjene lijeka ReFacto AF tijekom šest mjeseci. Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata farmakokinetičkih parametara u 6. mjesecu naspram početnih iznosili su 107%, 100% za AUC_t i 104% za povrat, AUC_t i AUC_∞. Odgovarajući 90%-tni intervali pouzdanosti omjera vrijednosti u 6. mjesecu i na početku za gornje farmakokinetičke parametre bili su unutar raspona ekvivalencije od 80% do 125%. To pokazuje da farmakokinetička svojstva lijeka ReFacto AF nisu podložna promjeni tijekom vremena.

U istom ispitivanju u kojem su jačina lijeka ReFacto AF i komparatora pune duljine za rekombinantni faktor VIII (FLrFVIII) te aktivnost FVIII u uzorcima plazme bolesnika bili određeni pomoću istog testa zgrušavanja krvi u jednom koraku u središnjem laboratoriju, pokazalo se da je ReFacto AF farmakokinetički ekvivalentan FLrFVIII u 30 prethodno liječenih bolesnika (≥ 12 godina) korištenjem standardnog bioekvivalencijskog pristupa.

U prethodno neliječenih bolesnika farmakokinetički parametri lijeka ReFacto bili su procijenjeni pomoću kromogenog testa. Ti su bolesnici ($n=59$; medijan dobi $10 \pm 8,3$ mjeseci) imali srednju vrijednost prirasta po jedinici doze u 0. tjednu od $1,5 \pm 0,6$ IU/dl po IU/kg (u rasponu od 0,2 do 2,8 IU/dl po IU/kg) koji je bio niži od onog dobivenog u 0. tjednu u prethodno liječenih bolesnika koji su primali ReFacto sa srednjim povratom od $2,4 \pm 0,4$ IU/dl po IU/kg (u rasponu od 1,1 do 3,8 IU/dl po IU/kg). U prethodno neliječenih bolesnika, srednja vrijednost povrata bila je stabilna tijekom vremena (5 kontrola u razdoblju od 2 godine) i kretao se u rasponu od 1,5 do 1,8 IU/dl po IU/kg. Modeliranjem populacijske farmakokinetike pomoću podataka prikupljenih u 44 prethodno neliječena bolesnika srednja vrijednost procijenjenog poluvijeka iznosi $8,0 \pm 2,2$ sati.

U ispitivanju lijeka ReFacto AF provedenom na 19 prethodno neliječenih bolesnika, povrat u 17 djece u dobi od 28 dana do manje od 2 godine iznosio je $1,32 \pm 0,65$ IU/dl po IU/kg na početku ispitivanja, dok je povrat u 2 djeteta u dobi od 2 do < 6 godina iznosio 1,7 IU/dl po IU/kg, odnosno 1,8 IU/dl po IU/kg. Osim u slučajevima u kojima su otkriveni inhibitori, srednja vrijednost povrata bila je stabilna tijekom vremena (6 kontrola u razdoblju od 2 godine), a pojedinačne vrijednosti kretale su se u rasponu od 0 (u prisutnosti inhibitora) do 2,7 IU/dl po IU/kg.

Farmakokinetički parametri lijeka ReFacto AF, zabilježeni nakon doze od 50 IU/kg u ispitivanju provedenom na 37 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika, prikazani su u tablici ispod.

Srednja vrijednost \pm SD za farmakokinetičke parametre FVIII nakon pojedinačne doze od 50 IU/kg u prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika		
PK parametar	Broj ispitanika	Srednja vrijednost ^a \pm SD
Povrat, IU/dl po IU/kg		
U dobi < 6 godina	17	$1,7 \pm 0,4$
U dobi od 6 do < 12 godina	19	$2,1 \pm 0,8$
C_{max} , IU/ml ^b	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , IU·h/ml ^b	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$, h ^b	14	$9,1 \pm 1,9$
CL, ml/h/kg ^b	14	4,4 (30)
V_{ss} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Geometrijska srednja vrijednost (geometrijski CV%) za sve, osim za aritmetičku sredinu \pm SD za prirast po jedinici doze i $t_{1/2}$.

^b Samo bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina.

Kratice: C_{max} , maksimalna zabilježena koncentracija u plazmi; CV, koeficijent varijacije; AUC_{inf} , površina ispod krivulje za koncentraciju u plazmi - vremenski profil ekstrapoliran od nule do beskonačnog vremena; $t_{1/2}$, terminalni poluvijek; CL, klirens; V_{ss} , volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza
kalcijev klorid dihidrat
L-histidin
polisorbat 80
natrijev klorid

Otapalo

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, uključujući druge otopine za infuziju.

Smije se upotrijebiti samo priloženi set za infuziju, zato što liječenje može biti neuspješno ako dođe do adsorpcije ljudskog koagulacijskog faktora VIII na unutarnju površinu nekog infuzijskog pribora.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Lijek se može izvaditi iz hladnjaka i čuvati u jednom razdoblju od najviše 3 mjeseca na sobnoj temperaturi (do 25°C). Na kraju tog razdoblja čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije vratiti u hladnjak, nego se mora primijeniti ili baciti.

Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 3 sata na temperaturi do 25°C.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Ovaj lijek ne sadrži konzervanse te se rekonstituirani lijek treba primijeniti odmah ili u roku od 3 sata od rekonstitucije. Drugačije vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ovaj lijek ne sadrži konzervanse te se rekonstituirani lijek treba primijeniti odmah ili u roku od 3 sata od rekonstitucije ili uklanjanja sivog zatvarača s vrha štrcaljke. Drugačije vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
250 IU, 500 IU, 1000 IU ili 2000 IU praška u bočici (staklo tipa 1) od 10 ml s čepom (butil) i prstenom (aluminij) i 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s čepom klipa (butil), zatvaračem vrha (butil) te sterilni nastavak za bočicu za rekonstituciju, sterilni set za infuziju, vaticice natopljene alkoholom, flaster i jastučić od gaze.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU ili 3000 IU liofiliziranog praška u gornjoj komori i 4 ml otapala u donjoj komori napunjene štrcaljke (staklo tipa 1) s klipovima i zatvaračem od butilne gume, jedan potisnik klipa za sklapanje, polipropilenski propusni sterilni zatvarač, sterilni set za infuziju, vaticice natopljene alkoholom, flaster i jastučić od gaze.

Veličina pakiranja od 1.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Bočica s liofiliziranim praškom za injekciju lijeka mora se rekonstituirati s priloženim otapalom [otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%)] iz napunjene štrcaljke pomoću sterilnog nastavka za bočicu za rekonstituciju. Bočicu treba nježno okretati dok se sav prašak ne otopi. Molimo pogledajte dio 3. upute o lijeku za dodatne informacije o rekonstituciji i primjeni.

Nakon rekonstitucije, otopinu treba uvući natrag u štrcaljku. Otopina će biti bistra ili blago opalescentna i bezbojna. Otopinu treba baciti ako se opaze vidljive čestice ili promjena boje.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Liofilizirani prašak u gornjoj komori napunjene štrcaljke mora se rekonstituirati s priloženim otapalom [otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%)] u donjoj komori napunjene štrcaljke. Napunjenu štrcaljku treba nježno okretati dok se sav prašak ne otopi. Molimo pogledajte dio 3. upute o lijeku za dodatne informacije o rekonstituciji i primjeni.

Nakon rekonstitucije, otopina će biti bistra ili blago opalescentna i bezbojna. Otopinu treba baciti ako se opaze vidljive čestice ili promjena boje.

Lijek nakon rekonstitucije sadrži polisorbata 80, za koji je poznato da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinil klorida (PVC). To treba uzeti u obzir tijekom pripreme i primjene lijeka, uključujući proteklo vrijeme čuvanja u PVC spremniku nakon rekonstitucije. Važno je pažljivo slijediti preporuke u dijelu 6.3.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/103/001
EU/1/99/103/002
EU/1/99/103/003
EU/1/99/103/004
EU/1/99/103/009
EU/1/99/103/006
EU/1/99/103/007
EU/1/99/103/008
EU/1/99/103/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. travnja 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. travnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10/2020

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.