

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ReFacto[®] AF, 250 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

ReFacto[®] AF, 500 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

ReFacto[®] AF, 1000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

ReFacto[®] AF, 2000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: moroktokog alfa (humani faktor koagulacije VIII, rekombinantni)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ReFacto AF, 250 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

Jedna bočica nominalno sadrži 250 i.j.* moroktokog alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar rastvora sadrži približno 62,5 i.j moroktokog alfa.

ReFacto AF, 500 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

Jedna bočica nominalno sadrži 500 i.j.* moroktokog alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar rastvora sadrži približno 125 i.j moroktokog alfa.

ReFacto AF, 1000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 i.j.* moroktokog alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar rastvora sadrži približno 250 i.j moroktokog alfa.

ReFacto AF, 2000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 i.j.* moroktokog alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar rastvora sadrži približno 500 i.j moroktokog alfa.

* Sadržaj (i.j.) se određuje hromogenim testom na osnovu Evropske farmakopeje. Specifična aktivnost ReFacto AF iznosi 7600 – 13800 i.j./mg proteina.

** Humani faktor koagulacije VIII se dobija rekombinantnom DNK tehnologijom iz ćelija jajnika kineskog hrčka (CHO). Moroktokog alfa je prečišćeni protein koji sadrži 1438 amino kiselina sa sekvencom koja je komparabilna sa oblikom 90 + 80 kDa faktora VIII (tj. izostavljen B-domen) i posttranslacionim promenama koje su slične onima kod molekula dobijenog iz plazme.

Proizvodni proces za ReFacto je modifikovan da bi se uklonio svaki egzogeni protein dobijen iz ljudskih ili životinjskih ćelija u procesu kultivisanja ćelija, prečišćavanju i u konačnoj formulaciji, a istovremeno je naziv proizvoda promenjen u ReFacto AF.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Nakon rekonstitucije, ovaj proizvod sadrži 1,23 mmol (29 mg) natrijuma po bočici.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak: homogen kolač bele boje.

Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor praktično bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII).

ReFacto AF je prikladan za upotrebu kod odraslih i dece svih uzrasta, uključujući i novorođenčad.

ReFacto AF ne sadrži Von Willebrandov faktor i stoga nije indikovano za lečenje Von Willebrandove bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju hemofilije A.

Praćenje lečenja

Tokom terapije se preporučuje određivanje nivoa faktora VIII na odgovarajući način zbog određivanja doze koja će se primeniti i učestalosti primene infuzije. Odgovor na terapiju faktorom VIII može se razlikovati kod individualnih pacijenata, pokazujući različito polu-vreme eliminacije i *recovery* vrednosti. Doza koja se zasniva na telesnoj masi može zahtevati prilagođavanje kod neuhranjenih ili gojaznih pacijenata. U slučaju velikih hirurških intervencija neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije pomoću testa koagulacije (aktivnost faktora VIII u plazmi).

Pri praćenju nivoa aktivnosti faktora VIII kod pacijenata tokom lečenja lekom ReFacto AF, preporučuje se upotreba hromogenog testa. Prilikom primene *in vitro* jednofaznog testa koagulacije, zasnovanog na tromboplastinskom vremenu (aPTT) za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi pacijenta, na rezultate aktivnosti faktora VIII iz plazme mogu značajno uticati i tip reagensa za određivanje aPTT kao i referentni standard. Takođe mogu postojati značajne razlike između rezultata koji se dobiju jednofaznim testom koagulacije zasnovanim na aPTT i hromogenim određivanjem. Rezultati jednofaznog testa koagulacije krvi obično su 20-50% niži od rezultata testa sa hromogenim supstratom. Laboratorijski standard leka ReFacto AF može se koristiti za ispravljanje te neusklađenosti (videti odeljak 5.2). Ovo je posebno značajno kada dolazi do promene laboratorije i/ili reagenasa koji se koriste.

Doziranje

Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od težine nedostatka faktora VIII, mesta i opsega krvarenja kao i od kliničkog stanja pacijenta. Primenjene doze treba titrirati do postizanja kliničkog odgovora pacijenta. U prisustvu inhibitora mogu biti potrebne više doze ili odgovarajuće specifično lečenje.

Broj primenjenih jedinica faktora VIII izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.) koje se odnose na trenutni standard Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za lekove sa faktorom VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u procentima (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi). Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom mililitru normalne ljudske plazme.

Drugi lek koji sadrži moroktokog alfa odobren za upotrebu van Evrope ima različitu jačinu određenu primenom proizvodnog standarda jačine koji je kalibrisan prema međunarodnom standardu Svetske zdravstvene organizacije (SZO) uz primenu jednofaznog testa koagulacije krvi. Taj lek poznat je pod zaštićenim imenom XYNTHA. Zbog razlike u metodama korišćenim za određivanje jačine leka XYNTHA i ReFacto AF, 1 i.j. leka XYNTHA (kalibrisani jednofazni test) približno je jednaka 1,38 i.j. leka ReFacto AF (kalibrisani hromogeni test). Ako se pacijentu koji je lečen lekom XYNTHA propiše ReFacto AF, lekar može razmotriti prilagođavanje doze na osnovu *recovery* vrednosti faktora VIII.

Na osnovu trenutnog režima lečenja, osobama sa hemofilijom A treba savetovati da na putovanje ponesu odgovarajuće zalihe leka sa faktorom VIII za predviđeno lečenje. Pacijente takođe treba savetovati da se pre putovanja konsultuju sa zdravstvenim radnikom.

Lečenje po potrebi

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII zasniva se na empirijskom otkriću da jedna (1) internacionalna jedinica (i.j.) faktora VIII po kilogramu (kg) telesne mase povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 i.j./dL. Potrebna doza određuje se prema sledećoj formuli:

Potrebne jedinice (i.j.) = telesna masa (kg) x željeno povećanje faktora VIII (% ili i.j./dL) x 0,5 (i.j./kg po i.j./dL), gde 0,5 i.j./kg po i.j./dL predstavlja recipročnu vrednost oporavka koji se generalno postiže nakon infuzije faktora VIII.

Količina koja se primenjuje i učestalost primene se uvek određuju u cilju postizanja kliničke efikasnosti u svakom pojedinačnom slučaju.

U slučaju pojave krvarenja, aktivnost faktora VIII ne treba da bude niža od navedenih nivoa u plazmi (u % normalne vrednosti ili u i.j./dL) u odgovarajućem periodu. Sledeća tabela se može koristiti kao smernica za doziranje kod epizoda krvarenja i hirurških zahvata:

| Stepen krvarenja/ Vrsta hirurške intervencije | Potreban nivo faktora VIII (% ili i.j./dL) | Učestalost doza (sati)/ Trajanje terapije (dani) |
|--|---|---|
| Krvarenje | | |
| Rana hemartroza, krvarenje u mišićima ili krvarenje u usnoj duplji | 20-40 | Ponoviti na svakih 12-24 sata. Najmanje 1 dan, dok ne prestane krvarenje praćeno bolovima ili do izlečenja. |
| Ekstenzivnija hemartroza, krvarenje u mišićima ili hematoma | 30-60 | Infuziju ponoviti svakih 12-24 sata tokom 3-4 dana ili duže, do prestanka bolova i akutne nesposobnosti. |
| Krvarenja opasna po život | 60-100 | Ponoviti infuziju na 8-24 sata do prestanka opasnosti. |
| Hirurška intervencija | | |
| Manja, uključujući vađenje zuba | 30-60 | Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, do izlečenja. |
| Veća | 80-100 (pre i nakon operacije) | Infuziju ponavljati svakih 8-24 sata do adekvatnog zarastanja rane, a potom nastaviti terapiju najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održala na 30% do 60% (i.j./dL). |

Profilaksa

Uobičajene doze za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom A iznose 20 do 40 i.j. faktora VIII po kilogramu (kg) telesne mase u intervalima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, posebno kod mlađih pacijenata, može biti potreban kraći interval doziranja ili primena viših doza.

Pedijatrijska populacija

Pri lečenju mlađe dece (ispod 6 godina) lekom ReFacto AF može se očekivati potreba za povećanom dozom u odnosu na onu primenjenu kod odraslih i starije dece. U kliničkom ispitivanju leka ReFacto kod dece mlađe od 6 godina farmakokinetička analiza pokazala je kraće poluvreme eliminacije i slabiji oporavak od onog primećenog kod starije dece i odraslih (videti odeljak 5.2). Tokom kliničkih ispitivanja, deca mlađa od 6 godina na profilaktičkom režimu primala su prosečnu dozu leka ReFacto od 50 i.j./kg i imala prosek od 6,1 epizoda krvarenja godišnje. Starija deca i odrasli na profilaktičkom režimu primali su prosečnu dozu od 27 i.j./kg i imali prosek od 10 epizoda krvarenja godišnje. U uslovima kliničkog ispitivanja prosečna doza po infuziji leka ReFacto za epizode krvarenja kod dece mlađe od 6 godina bila je viša od prosečne doze primenjene kod starije dece i odraslih (51,3 i.j./kg, odnosno 29,3 i.j./kg).

Starija populacija

U klinička ispitivanja nisu bile uključene osobe od 65 godina ili starije. Uopšteno, odabir doze kod starijih pacijenata se bazira na individualnom pristupu.

Renalno ili hepatičko oštećenje

Potreba za podešavanjem doze kod pacijenata sa renalnim ili hepatičkim oštećenjem nije ispitivana tokom kliničkih studija.

Način primene

Intravenska primena.

ReFacto AF se primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od nekoliko minuta, nakon rekonstitucije liofilizovanog praška za injekciju uz pomoć rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju koji se nalazi u pakovanju leka. Brzinu primene treba odrediti tako da odgovara pacijentu.

Preporučuje se sprovođenje odgovarajuće obuke za osobe koje nisu zdravstveni radnici kako bi mogli primeniti proizvod.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Pojava reakcija preosetljivosti alergijskog tipa zabeležena je prilikom primene leka ReFacto AF. Lek sadrži tragove proteina hrčka. Ukoliko se javi reakcije preosetljivosti, pacijente treba savetovati da odmah prekinu sa primenom leka i da se jave lekaru. Pacijente treba upoznati sa ranim znakovima reakcija preosetljivosti, uključujući osip, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, vizing, hipotenziju i anafilakse.

U slučaju šoka potrebno je pridržavati se važećih medicinskih procedura za lečenje šoka.

Neutrališuća antitela (inhibitori)

Stvaranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u lečenju pacijenata sa hemofilijom A. Ovi inhibitori su obično imunoglobulini IgG koji deluju protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, a izražavaju se u Bethesda jedinicama (BU) po mililitru (mL) plazme uz primenu Nijmegen

modifikacije Bethesda testa. Rizik od razvoja inhibitora povezan je sa izloženošću faktoru VIII, a najveći je tokom prvih 20 dana izloženosti. Razvoj inhibitora se retko može uočiti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Slučajevi ponovne pojave inhibitora (niskog titra) primećeni su nakon prelaska sa jednog leka sa faktorom VIII na drugi, kod prethodno lečenih pacijenata sa više od 100 dana izloženosti koji u istoriji bolesti imaju razvoj inhibitora. Iz tog razloga se prilikom bilo kog prelaska sa jednog leka na drugi preporučuje praćenje svih pacijenata kako bi se uočila eventualna pojava inhibitora.

Generalno, kod svih pacijenata na terapiji lekovima koji sadrže faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim praćenjem i laboratorijskim testovima. Ukoliko se ne postignu očekivani odgovarajući nivoi aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može zaustaviti odgovarajućom dozom, potrebno je uraditi test da bi se utvrdilo prisustvo inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa visokim titrom inhibitora, terapija faktorom VIII može biti neefikasna i tada je potrebno razmotriti ostale mogućnosti lečenja. Lečenje takvih pacijenata treba da sprovedu lekari sa iskustvom u lečenju pacijenata sa hemofilijom kod kojih su se razvili inhibitori faktora VIII.

Izveštaji o izostanku efekta

U kliničkim ispitivanjima je zabeležen izostanak efekta, pretežno kod pacijenata na profilaksi, kao i u postmarketinškom praćenju sa lekom ReFacto. Prijavljeni izostanak efekta kod primene leka ReFacto opisan je kao krvarenje u ciljne zglobove, krvarenje u nove zglobove ili subjektivan osećaj pacijenta o novom početku krvarenja. Kod propisivanja leka ReFacto AF važno je pojedinačno titrirati i pratiti nivo faktora kod svakog pacijenta da bi se osigurao odgovarajući terapijski odgovor (videti odeljak 4.8).

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka ReFacto AF zabeleži ime na pakovanju i broj serije leka kako bi se osigurala veza između imena pacijenta i serije leka koju je taj pacijent primio. Pacijenti mogu zalepiti jednu od nalepnica sa bočice kako bi dokumentovali broj serije u svom dnevniku ili prijavili bilo kakve neželjene reakcije.

Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstitucionna terapija sa faktorom VIII može da poveća kardiovaskularni rizik.

Komplikacije u vezi sa procedurom kateterizacije

Ukoliko je neophodna primena centralnog venskog katetera, treba imati u vidu rizik od komplikacija u vezi sa primenom centralnog venskog katetera, kao što su lokalna infekcija, bakterijemija i tromboza na mestu primene katetera (videti odeljak 4.8).

Sadržaj natrijuma

Ovaj proizvod sadrži 1,23 mmol (29 mg) natrijuma po bočici rekonstituisanog praška, što treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa ograničenim unosom natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu zabeležene interakcije između rekombinantnog faktora koagulacije VIII i drugih lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena faktora VIII nije ispitivana u reproduktivnim studijama kod životinjama, pa iz tog razloga nema podataka o uticaju na plodnost. Zbog retke pojave hemofilije A kod žena, nema dovoljno saznanja o upotrebi faktora VIII tokom trudnoće i dojenja. Stoga tokom trudnoće i dojenja faktor VIII treba primenjivati isključivo ako je to jasno indikovano.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

ReFacto AF nema uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U retkim slučajevima su prilikom primene leka ReFacto zabeležene reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mestu primene infuzije, drhtavicu, crvenilo, generalizovanu urtikariju, glavobolju, osip, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, osećaj mravinjanja, povraćanje, vizing), a u nekim slučajevima mogu uznapredovati do teške anafilakse, uključujući i šok (videti odeljak 4.4).

U leku ReFacto AF mogu biti prisutni proteini hrčka u tragovima. Vrlo retko je primećen razvoj antitela na proteine hrčka, ali nije bilo kliničkih posledica. U ispitivanju leka ReFacto kod dvadeset od 113 (18%) prethodno lečenih pacijenata zabeležen je porast titra anti-CHO antitela bez vidljivog kliničkog efekta.

Pojava neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII dobro je poznata u lečenju pacijenata sa hemofilijom A. Kao kod svih lekova sa faktorom koagulacije krvi VIII, pacijente treba pažljivo pratiti zbog razvoja inhibitora koje treba titrirati u Bethesda jedinicama (BU) primenom Nijmegen modifikovanog Bethesda testa. Ukoliko se takvi inhibitori pojave, stanje se može manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje pacijentima da se obrate specijalizovanom centru za lečenje hemofilije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela prikazana ispod je u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa. Učestalost je procenjena u skladu sa sledećom konvencijom: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). U tabeli su prikazane neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama sa lekovima ReFacto ili ReFacto AF. Učestalost je definisana na osnovu pojave neželjenih događaja bilo kog uzroka u objedinjenim kliničkim studijama u kojima je učestvovalo 655 pacijenata (554 prethodno lečenih pacijenata, 101 pacijent koji prethodno nije lečen).

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

| Klasa sistema organa | Veoma česta $\geq 1/10$ | Česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$ | Povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Inhibicija faktora VIII (kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni) | Inhibicija faktora VIII (kod prethodno lečenih pacijenata) | |
| Poremećaji imunskog sistema | | | Anafilaktična reakcija |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | | Smanjenje apetita | |
| Poremećaji nervnog sistema | Glavobolja | Vrtoglavica | Periferna neuropatija, somnolencija, disgeuzija |
| Kardiološki poremećaji | | | Angina pectoris, tahikardija, palpitacije |
| Vaskularni poremećaji | | Hemoragija, hematom | Hipotenzija, tromboflebitis, naleti crvenila |

| Klasa sistema organa | Veoma česta ≥1/10 | Česta ≥1/100 do <1/10 | Povremena ≥1/1000 do <1/100 |
|--|----------------------|---|---|
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Kašalj | | Dispneja |
| Gastrointestinalni poremećaji | | Dijareja, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Urtikarija, osip, svrab | Hiperhidroza |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Artralgija | Mijalgija | |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Pireksija | Drhtavica, reakcije povezane sa mestom kateterizacije | Astenija, reakcija na mestu primene, bolovi na mestu primene, upala na mestu primene |
| Ispitivanja | | Pozitivan test na antitela, pozitivan test na anti-faktor VIII antitela | Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi, povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi |

Opis odabranih neželjenih reakcija

Inhibicija faktora VIII

U kliničkom ispitivanju leka ReFacto AF kod prethodno lečenih pacijenata incidencija pojave inhibitora faktora VIII bila je primarni parametar bezbednosti. Dva klinički neprimetna, prolazna inhibitora sa niskim titrom primećena su kod 94 pacijenta sa srednjom izloženosti od 76 dana izloženosti (DI, raspon 1-92), što odgovara 2,2% od 89 pacijenata sa minimalno 50 dana izloženosti (DI). U pratećem ispitivanju leka ReFacto AF 1 *de novo* i 2 rekurentna inhibitora (svi sa niskim titrom, utvrđeni u centralnoj laboratoriji) primećeni su kod 110 pacijenata; uz srednju izloženost od 58 dana (DI) (raspon 5-140), a 98 pacijenata imalo je najmanje 50 dana izloženosti (DI) leku ReFacto AF. Devedeset osam (98) od početnih 110 pacijenata nastavilo je lečenje u drugom pomoćnom ispitivanju i imalo naknadno produženu izloženost leku ReFacto AF sa prosečnih 169 dodatnih dana izloženosti (DI) (raspon 9-425). Primećen je jedan (1) dodatni *de novo* inhibitor niskog titra. Učestalost pojave inhibitora zabeleženih u tim ispitivanjima nalazi se u očekivanom rasponu.

U kliničkoj studiji kod prethodno lečenih pacijenata sa hemofilijom A (faktor VIII:C ≤ 2%) koji su podvrgnuti većem hirurškom zahvatu, primećen je jedan (1) inhibitor kod 30 pacijenata koji su bili na terapiji lekom ReFacto AF.

U kliničkoj studiji leka ReFacto kod prethodno lečenih pacijenata primećen je jedan (1) inhibitor kod 113 pacijenata. U spontanim postmarketinškim izveštajima zabeleženi su inhibitori visokog titra koji uključuju prethodno lečene pacijente.

Klinička ispitivanja primene leka ReFacto AF kod prethodno nelečenih pacijenata su u toku. U kliničkom ispitivanju leka ReFacto, kod 32 od 101 (32%) prethodno nelečenih pacijenata (FVIII:C < 2%) došlo je do razvoja inhibitora. Od 62 pacijenta sa FVIII:C < 1%, kod 19 se došlo do razvoja inhibitora (31%). Od 32 pacijenta iz ukupne kohorte pacijenata (101) koji su razvili inhibitora, 16 (16%) su klasifikovani kao visoki titar (≥ 5 BU/mL) i 16 (16%) kao niski titar (≤ 5 BU/mL). Prosečan broj dana izloženosti do razvoja inhibitora kod tih 32 pacijenta iznosio je 12 (raspon 3-49). Od 16 pacijenata sa visokim titrom, 15 je dobijalo

terapiju za imunološku toleranciju (IT). Terapija za imunološku toleranciju započeta je kod 10 od 16 pacijenata sa niskim titrom.

Pedijatrijska populacija

Jedan slučaj ciste kod 11-godišnjeg pacijenta i jedan slučaj opisan kao konfuzija kod 13-godišnjeg pacijenta prijavljeni su kao moguće povezani sa ReFacto AF terapijom.

Bezbednost leka ReFacto AF procenjena je kod prethodno lečene dece i adolescenata (n=18, uzrasta 12-16 godina u kliničkoj studiji, i n=49, uzrasta 7-16 godina u pratećoj studiji). Premda je ispitan ograničen broj dece, postoji tendencija veće učestalosti neželjenih reakcija kod dece uzrasta od 7-16 godina nego kod odraslih. Kliničko ispitivanje upotrebe moroktokog alfa (AF-CC) kod dece mlađe od 6 godina je u toku.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja proizvodima koji sadrže rekombinantni faktor koagulacije VIII.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici: faktor VIII koagulacije krvi

ATC šifra: B02BD02

ReFacto AF sadrži rekombinantni faktor koagulacije VIII (moroktokog alfa) sa izbrisanim B domenom. To je glikoprotein sa približnom molekularnom masom od 170000 Da, koji se sastoji od 1438 aminokiselina. ReFacto AF poseduje funkcionalne karakteristike koje se mogu uporediti sa onima koje poseduje endogeni faktor VIII. Aktivnost faktora VIII je u mnogome smanjena kod pacijenata sa hemofilijom A i stoga je potrebna supstitucionna terapija.

Nakon primene putem infuzije kod pacijenata sa hemofilijom, faktor VIII vezuje se na Von Willebrandov faktor koji je prisutan u cirkulaciji pacijenta.

Aktivirani faktor VIII deluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin i tako nastaje ugrušak. Hemofilija A je polno vezani nasledni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjenih nivoa faktora VIII:C i izaziva obilna krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima, bilo spontano ili kao posledica slučajne ili hirurške traume. Primenom supstitucione terapije povećavaju se nivoi faktora VIII u plazmi, čime se omogućuje privremeno korigovanje nedostatka faktora i korigovanje sklonosti ka krvarenju.

Indukcija imunološke tolerancije

Podaci o indukciji imunološke tolerancije (ITI) prikupljeni su od pacijenata sa hemofilijom A kod kojih su se razvili inhibitori na faktor VIII. U sklopu pivotalnog ispitivanja leka ReFacto kod prethodno nelečenih pacijenata analizirani su podaci o indukciji imunološke tolerancije kod 25 pacijenata (videti odeljak 4.8). Od tih 25 pacijenata, kod 20 je zabeleženo smanjenje titra inhibitora na $< 0,6$ BU/mL, a od toga je na početku njih 11 od 15 imalo visoki titar (≥ 5 BU/mL) i 9 od 10 niski titar. Od 6 pacijenata kod kojih se razvio niski titar inhibitora, ali koji nisu primili ITI, 5 pacijenata je imalo slično snižavanje titra. Podaci o dugoročnom ishodu nisu dostupni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetička svojstva leka ReFacto, izvedena iz unakrsnog ispitivanja ovog leka i koncentrata FVIII dobijenog iz plazme, uz primenu testa hromogenog supstrata (videti odeljak 4.2) kod 18 prethodno lečenih pacijenata, navedena su u tabeli u nastavku.

| Procene farmakokinetičkih parametara za ReFacto kod prethodno lečenih pacijenata sa hemofilijom A | | | |
|---|--------|------|------------------|
| Farmakokinetički parametar | prosek | SD | srednja vrednost |
| PIK _t (i.j.·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 |
| SVZ (h) | 20,2 | 7,4 | 18,0 |
| <i>recovery</i> (i.j./dL povećanje u FVIII:C na i.j./kg primenjenog FVIII) | 2,4 | 0,38 | 2,5 |

Skraćenice: PIK_t = površina ispod krive odnosa koncentracije i vremena od nule do poslednje merljive koncentracije; t_{1/2} = poluvreme eliminacije; CL = klirens; FVIII:C = aktivnost FVIII, SVZ = srednje vreme zadržavanja.

U studiji u kojoj su ispitivane jačine lekova ReFacto AF, ReFacto i aktivnost FVIII u plazmi pacijenta i merene testom hromogenog supstrata, pokazalo se da je ReFacto AF bioekvivalentan leku ReFacto. Koeficijenti najmanjih kvadrata leka ReFacto AF u odnosu na ReFacto iznosili su 100,6% za *recovery*, 99,5% za PIK_t i 98,1% za PIK_∞ (površina ispod krive koncentracije plazme i vremena od nule do beskonačnosti). Odgovarajući intervali pouzdanosti od 90% za koeficijente geometrijskih sredina leka ReFacto AF u odnosu na ReFacto bili su u okviru vrednosti bioekvivalentnosti od 80% do 125%, što pokazuje bioekvivalentnost leka ReFacto AF u odnosu na ReFacto.

U unakrsnom farmakokinetičkom ispitivanju farmakokinetički parametri za ReFacto AF utvrđeni su na početku i praćeni kod 25 prethodno lečenih pacijenata (≥ 12 godina) nakon ponovljene primene leka ReFacto AF tokom šest meseci. Koeficijenti najmanjih kvadrata farmakokinetičkih parametara nakon 6 meseci u odnosu na početak iznosili su 107% za *recovery*, 100% za PIK_t i 104% za PIK_∞. Odgovarajući intervali pouzdanosti od 90% koeficijentata gore spomenutih farmakokinetičkih parametara nakon 6 meseci u odnosu na početak bili su u okviru vrednosti bioekvivalentnosti od 80% do 125%. Ovo pokazuje da nema promena u farmakokinetičkim svojstvima leka ReFacto AF koji zavise od vremena.

U istoj studiji, u kojoj su jačina leka ReFacto AF i celog uporednog rekombinantnog faktora VIII (FLrFVIII) kao i aktivnost FVIII merena u uzorcima plazme pacijenata, bile određivane primenom istog jednofaznog testa koagulacije krvi u centralnoj laboratoriji, pokazalo se da je ReFacto AF farmakokinetički ekvivalentan FLrFVIII kod 30 prethodno lečenih pacijenata (≥ 12 godina) uz pomoć standardnog pristupa bioekvivalentnosti.

Kod prethodno nelečenih pacijenata farmakokinetički parametri leka ReFacto procenjeni su hromogenim testom. Ti pacijenti (n=59, prosečna starost $10 \pm 8,3$ meseci) su imali prosečno *recovery* povećanje u nultoj nedelji od $1,5 \pm 0,6$ i.j./dL po i.j./kg (raspon od 0,2 do 2,8 i.j./dL po i.j./kg), što je bilo niže od vrednosti

dobijenih kod prethodno lečenih pacijenata koji su primali ReFacto u nultoj nedelji kod kojih je prosečan *recovery* iznosio $2,4 \pm 0,4$ i.j./dL po i.j./kg (raspon od 1,1 do 3,8 i.j./dL po i.j./kg). Kod prethodno nelečenih pacijenata prosečno *recovery* povećanje bilo je tokom vremena stabilno (5 poseta tokom 2-godišnjeg perioda) i kretalo se u rasponu od 1,5 do 1,8 i.j./dL po i.j./kg. Na osnovu populacionog farmakokinetičkog modela primenjenog na podacima dobijenim kod 44 prethodno nelečena pacijenata, procenjeno je prosečno poluvreme eliminacije od $8,0 \pm 2,2$ sata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljene doze i genotoksičnosti ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak

Saharoza
Kalcijum-hlorid, dihidrat
L-histidin
Polisorbat 80
Natrijum-hlorid

Rastvarač

Natrijum-hlorid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

S obzirom na to da studije kompatibilnosti nisu rađene, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, kao ni sa drugim infuzionim rastvorima.

Preporučuje se upotreba samo priloženog infuzionog seta, jer može doći do neuspeha lečenja usled adsorpcije humanog faktora koagulacije VIII na unutrašnje površine pribora za infuziju.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: tri (3) godine.

Lek se može, u toku roka upotrebe, jednokratno izvaditi iz frižidera tokom najviše 3 meseca i čuvati na temperaturi do 25 °C. Na kraju tog perioda čuvanja pri sobnoj temperaturi lek se ne sme vraćati u frižider, već ga treba upotrebiti ili baciti. Tokom čuvanja, izbegavajte duže izlaganje proizvoda svetlosti.

Nakon rekonstitucije

Sa mikrobiološke tačke gledišta rekonstituisani lek treba upotrebiti odmah.
Pokazana je hemijska i fizička stabilnost tokom 3 sata na temperaturi do 25 °C.

Proizvod ne sadrži konzervanse, pa rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah ili u roku od najviše 3 sata nakon rekonstitucije. Drugačiji uslovi i vreme čuvanja su isključivo odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati i transportovati u frižideru (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Lek čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog rastvora, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: 250, 500, 1000 ili 2000 i.j. praška u bočici od 10 mL (staklo hidrolitičke otpornosti tipa I) sa zatvaračem od sive hlorbutil-gume (silikonizovane) i aluminijskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim (polipropilenskim) poklopcem.

Rastvarač (4 mL) se pakuje u napunjeni injekcioni špric (staklo hidrolitičke otpornosti tipa I) sa klipom od sive brombutil-gume i poklopcem za iglu od sive brombutil-gume.

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi set za aplikaciju (jedna bočica sa praškom, rastvarač u napunjenom injekcionom špricu, sterilni adapter za bočicu koji služi za rekonstituciju, sterilni infuzioni set, dva alkoholna tupfera, flaster i gaza) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Bočica sa liofiliziranim praškom za injekciju mora se rekonstituisati uz pomoć priloženog rastvarača [rastvor natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%)] koji se nalazi u napunjenom injekcionom špricu, uz pomoć sistema za rekonstituciju sa sterilnim adapterom za bočicu. Bočicu treba nežno okretati dok se sav prašak ne rastvori. Za uputstvo o rekonstituciji i primeni pogledati takođe i deo 3 Uputstva za lek.

Nakon rekonstitucije rastvor se ponovno uvlači u špric. Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan i bezbojan. Ukoliko primetite vidljiva onečišćenja ili promenu boje, rastvor treba baciti.

Nakon rekonstitucije, lek sadrži polisorbata 80, za koji je poznato da povećava brzinu izdvajanja di-(2-etilheksil) ftalata (DEHP) iz polivinil hlorida (PVC). Ovo treba uzeti u obzir tokom pripreme i primene leka, kao i proteklo vreme čuvanja u PVC kontejneru nakon rastvaranja. Veoma je važno pažljivo se pridržavati preporuka iz odeljka 6.3.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

ReFacto AF, 250 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 6579/2010/12

ReFacto AF, 500 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 6580/2010/12

ReFacto AF, 1000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 6581/2010/12

ReFacto AF, 2000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 6582/2010/12

Broj poslednje obnove dozvole:

ReFacto AF, 250 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-01908-15-001

ReFacto AF, 500 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-01910-15-001

ReFacto AF, 1000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-01911-15-001

ReFacto AF, 2000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-01914-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

18.11.2010.

Datum poslednje obnove dozvole:

20.11.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2018.