

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Refacto AF 1000 IU IV Enjeksiyonluk Çözelti İçin Toz Ve Çözücü
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 1000 IU moroktokog alfa (rekombinant koagülasyon faktör VIII) içerir.

Berberinde temin edilen 4 ml sodyum klorür 9 mg/ml (% 0.9) çözeltisi ile sulandırıldıktan sonra çözeltinin her ml'sinde yaklaşık 250 IU/ml moroktokog alfa bulunur. Potens (IU) Avrupa Farmakopesi kromojen analizi kullanılarak belirlenmiştir. ReFacto AF'nin spesifik aktivitesi 7600-13800 IU/mg protein'dir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 36 mg/flakon

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Beyaz/beyaza yakın kek/toz ve şeffaf, renksiz çözücü.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ReFacto AF kanama olaylarını düzeltmek ya da önlemek için, acil durumlarda, cerrahi müdahale olması gereken durumlarda Hemofili-A hastalarında, geçici olarak eksik olan pıhtılaşma faktörünün yerine geçer.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, Hemofili A konusunda deneyimli bir doktorun gözetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji:

ReFacto AF'nin etiket potensi, üretim potens standardının kromojenik substrat tayinini kullanan WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Uluslararası Standardı'na göre kalibre edildiği Avrupa Farmakopesi kromojenik substrat tayinine dayanır. ReFacto AF ile tedavi sırasında hastaların faktör VIII düzeyleri takip edilirken, Avrupa Farmakopesi kromojenik substrat tayininin kullanılması özellikle önerilmektedir. Kromojenik tayinde, tek-aşamalı pıhtılaşma tayininin kullanılmasında gözlemlenenlere kıyasla daha yüksek sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Tek-aşamalı pıhtılaşma tayinindeki sonuçlar, tipik olarak kromojenik tayin sonuçlarından %20-50 daha düşüktür. Bu uyumsuzluğu düzeltmek amacıyla ReFacto AF laboratuvar standardı kullanılabilir (*bkz., Bölüm 5.2*).

Avrupa dışındaki ülkelerde onaylı bulunan bir diğer moroktokog alfa ürünü, tek-aşamalı pıhtılaşma tayini ile WHO Uluslararası Standardı'na göre kalibre edilmiş bir üretim potensi standardı kullanılarak elde edilen farklı bir potense sahiptir; bu ürün XYNTHA ticari ismiyle bilinmektedir. XYNTHA ve ReFacto AF'e ait ürün potenslerini belirleyen metodlardaki farklılıklar nedeniyle, 1 IU XYNTHA ürünü (tek-aşamalı tayinle kalibre edilmiş) yaklaşık olarak 1.38 IU ReFacto AF ürününe eşdeğerdir (kromojenik tayinle kalibre edilmiş). Normalde XYNTHA ile tedavi edilen bir

hastaya ReFacto AF reçete edildiğinde hekim, faktör VIII düzeylerindeki iyileşmeye dayanarak doz önerilerinde ayarlamalar yapmayı düşünebilir.

Hemofili A hastaları, seyahat sırasında tedavi şemalarına göre uygun miktarda faktör VIII ürünü yanlarında bulundurmalıdır. Hastalar seyahate çıkmadan önce doktorlarına danışmalıdır.

Uygulanan faktör VIII'deki birim sayısı, faktör VIII ürünleri için güncel olan WHO normlarına göre Uluslararası Ünite (*International Unit*, IU) şeklinde ifade edilir. Plazmadaki faktör VIII aktivitesi yüzde (normal insan plazmasındakine göre) ya da Uluslararası Birim (*International Unit*; plazmada faktör VIII için tanımlanmış bir Uluslararası Standarda göre) olarak gösterilir. Bir IU faktör VIII aktivitesi, 1 ml normal insan plazmasındaki faktör VIII miktarına eşdeğerdir. Gereken faktör VIII dozunun hesaplanması kg olarak vücut ağırlığı başına 1 IU faktör VIII'in plazma faktör VIII aktivitesini 2 IU/dl artırması üzerinden yapılır. Gereken doz aşağıdaki formül üzerinden hesaplanır:

Gerekli ünite (IU) = vücut ağırlığı (kg) x istenilen faktör VIII artışı (% ya da IU/dl) x 0.5 (her IU/dl için IU/kg)

Uygulama sıklığı ve süresi:

Replasman tedavisinin dozu ve süresi faktör VIII eksikliğinin derecesine, kanamanın yeri ve süresine ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Uygulanan dozlar hastanın klinik yanıtına göre ayarlanmalıdır. Bir inhibitörün varlığında daha yüksek doz ya da uygun spesifik tedavi gerekebilir.

Uygulanacak olan miktar ve uygulama sıklığı daima her hastadaki klinik etkinliğine göre ayarlanmalıdır.

Aşağıdaki hemorajik durumlarda, faktör VIII aktivitesi belirtilen süre ve plazma düzeylerinin (normalin %'si ya da IU/dl olarak) altına düşmemelidir. Aşağıdaki tablo kanama epizodları ve cerrahi sırasındaki doz ayarlaması için kılavuz olarak kullanılabilir:

| Kanamanın derecesi/ Cerrahi prosedürün şekli | İstenilen faktör VIII düzeyi (% ya da IU/dl) | Dozların sıklığı (saat) / Tedavi süresi (gün) |
|--|---|---|
| Hemoraji | | |
| Erken hemartroz, oral ya da kas içine kanama | 20-40 | Her 12-24 saatte bir tekrarlayınız. Ağrı ile belirlenen kanama atağı düzelene ya da iyileşme sağlanana kadar en az 1 gün. |
| Daha yaygın hemartroz, kas içi kanama ya da hematoma | 30-60 | Ağrı ve akut bozukluk düzelene kadar 3-4 gün boyunca veya daha uzun süre 12-24 saatte bir tekrarlayınız. |
| Hayatı tehdit eden hemorajiler | 60-100 | İnfüzyonu tehlike ortadan kalkana kadar her 8-24 saatte tekrarlayınız. |

| | | |
|------------------------------|---------------------------------------|---|
| Cerrahi | | |
| Minör, (diş çekimi dahil) | 30-60 | En az 1 gün olacak şekilde, iyileşme sağlanana kadar her 24 saatte bir. |
| Majör | 80-100 (cerrahi öncesi ve sonrası) | İnfüzyonu yara iyileşmesi olana kadar her 8-24 saatte tekrar ediniz, daha sonra faktör VIII aktivitesinin % 30 ila 60 (IU/dl) olmasını sağlayacak şekilde en az 7 gün boyunca devam ediniz. |

Uygulanacak doz ve tekrarlayan infüzyon sıklığı için yol gösterici olması bakımından tedavi boyunca faktör VIII düzeylerinin takibi önerilir. Özellikle, majör cerrahi girişimlerde, replasman tedavisinin koagülasyon analizi (plazma faktör VIII aktivitesi) ile dikkatli bir şekilde takibi zorunludur. Hastalar *in vivo* düzelmenin farklı düzeylerde gerçekleşmesi ve yarılanma ömrünün farklı olması ile faktör VIII'e olan yanıtları bakımından bireysel farklılık gösterebilir.

Ağır hemofili A olan hastalarda kanamaya karşı uzun dönem profilakside genellikle uygulanan faktör VIII dozu 2 ila 3 gün aralıklarla kg olarak vücut ağırlığı başına 20 ila 40 IU'dur. Bazı durumlarda, özellikle genç hastalarda daha kısa aralıklar ya da daha yüksek doz gerekebilir.

Faktör VIII replasman tedavisi uygulanan hastalar faktör VIII inhibitörlerinin gelişimi bakımından takip edilmelidir. Plazmada beklenen faktör VIII aktivitesine ulaşamıyorsa ya da kanama uygun doza rağmen kontrol altına alınamıyorsa faktör VIII inhibitörlerinin varlığını araştırmak üzere bir analiz yapılmalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler inhibitörlerin 10 Bethesda biriminden (BU) daha az olması durumunda ek bir antihemofilik faktör uygulamasının inhibitörleri nötralize edebileceğini göstermiştir. İnhibitör düzeyi 10 BU'dan yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir, bu durumda diğer tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir. Bu hastalar hemofili alanında deneyimli doktorlar tarafından izlenmelidir (*bkz., Bölüm 4.4*).

Uygulama şekli:

Steril flakon adaptörünü kullanarak liyofilize ürün enjeksiyonluk toz flakonunu kullanıma hazır enjektörden temin edilen çözücü [sodyum klorür 9 mg/ml (% 0.9) çözelti] ile hazırlayın. Tozun tamamı çözününceye kadar flakonun yavaşça kendi eksenini etrafında döndürerek karıştırın.

Sulandırılmış ürün, di-(2-etilheksil) fitalat'ın (DEHP) polivinil klorür'den (PVC) ekstraksiyon hızını artırdığı bilinen polisorbata-80 içerir. Bu durum, çözelti olarak hazırlanmasını takiben PVC ambalajda saklama süresinin geçilmemesi dahil olmak üzere ürün hazırlanması ve uygulanması sırasında dikkate alınmalıdır. Bölüm 6.3'deki önerilere dikkatle uyulmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra çözelti enjektöre geri çekilir. Çözelti berrak ya da hafif opak ve renksiz olmalıdır. İçinde görünür parçacıklar ya da renk değişikliği görülen çözelti kullanılmamalıdır.

ReFacto AF, enjeksiyonluk liyofilize tozun, enjeksiyonluk % 0.9 sodyum klorür çözeltisi (temin edilen) ile sulandırılmasını takiben damar içi (IV) enjeksiyon yoluyla birkaç dakikada uygulanmalıdır. Uygulama hızını hastanın rahat hissetme durumu belirlemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

ReFacto AF ile güvenlik ve etkinlik çalışmaları hem daha önce tedavi görmüş olan çocuk ve adolesanlarda (n=31, 8-18 yaşları arasında) hem de önceden tedavi uygulanmamış yeni doğan, infant ve çocuklarda (n=101, <1-52 aylık) gerçekleştirilmiştir.

Küçük çocuklarda ReFacto AF tedavisi yapılırken erişkinlerde ve daha büyük çocuklarda kullanılanlara kıyasla daha yüksek dozlara gereksinim olması beklenmelidir. Altı yaşından daha küçük çocuklarda ReFacto ile yapılan bir çalışmadaki farmakokinetik analizde, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde gözlemlenenlerden daha düşük yarı-ömür ve faktör düzeyleri saptanmıştır (*bkz., Bölüm 5.2*). Klinik çalışmalar süresince profilaktik tedavi uygulanan 6 yaşın altındaki çocuklarda ortalama 50 IU/kg dozda ReFacto AF kullanılmış ve yılda ortalama 6.1 kanama epizodu gözlenmiştir. Profilaktik tedavi uygulanan daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde kullanılan ortalama ReFacto AF dozu 27 IU/kg'dır ve yılda ortalama 10 kanama epizodu gözlenmiştir. Klinik bir çalışmada 6 yaşından küçük çocuklardaki kanama epizodlarında kullanılan her ReFacto AF infüzyonu başına hesaplanan ortalama doz, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde kullanılan ortalama dozdan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, 51.3 IU/kg ve 29.3 IU/kg).

Geriatrik popülasyon:

ReFacto AF'nin klinik çalışmalarına 65 yaş ve üzerindeki kişiler dahil edilmemiştir. ReFacto AF alan yaşlı hastalarda doz seçimi kişiye özel olmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlık, hamster proteinlerine karşı bilinen alerjik reaksiyon.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Herhangi bir intravenöz protein ürünü ile olduğu gibi alerjik tipte aşırı duyarlık reaksiyonlarının görülmesi mümkündür. Ürün eser miktarda hamster proteini içermektedir. Hastalar erken dönem aşırı duyarlık reaksiyonu (ürtiker, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon) ve anafilaksi belirtilerine karşı bilgilendirilmelidir. Alerjik ya da anafilaktik reaksiyon gelişirse, ReFacto AF uygulaması acilen sona erdirilmelidir ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Şok durumunda, güncel tıbbi şok tedavi standartları gözetilmelidir. Hastalara, reaksiyonun türüne ve şiddetine bağlı olmak üzere, bu semptomlardan herhangi biri görüldüğü takdirde ilacın kullanımını sona erdirmeleri, doktorlarına ya da acil servis birimlerine başvurmaları önerilir.

Hemofili A tedavisi sırasında faktör VIII'e karşı nötralize edici antikorların (inhibitör) oluşması bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII'in prokoagülan aktivitesine karşı oluşan IgG immünglobülinleri olup Bethesda tayininin Nijmegen modifikasyonu kullanılarak elde edilen Bethesda Birimi (BU)/ml plazma şeklinde ifade edilir.

İnhibitör gelişme riski faktör VIII'e maruz kalma süresi ile ilişkilidir ve maruz kalmanın ilk 20 gününde en yüksektir. ReFacto AF'nin de dahil olduğu faktör VIII ürünleri ile önceden tedavi edilen hastalarda inhibitörler gözlenmiştir. İnhibitör gelişim öyküsü bulunan ve 100 günün üzerinde ürüne maruz kaldığı bilinen daha önce tedavi uygulanmış hastalarda, bir rekombinant faktör VIII ürününden diğerine geçildiğinde tekrar inhibitör gelişimi (düşük titrede) gözlenmiştir. Rekombinant koagülasyon faktör VIII ile tedavi edilen hastalar inhibitör gelişimi bakımından uygun klinik gözlem ve laboratuvar sonuçları ile dikkatli bir şekilde izlenmelidir (*bkz., Bölüm 4.8*).

ReFacto ile yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama-sonrası uygulamalarda, özellikle profilaksi hastalarında etki olmaması konusunda bildirimler yapılmıştır. ReFacto ile ilgili etki olmaması konusunda bildirimleri hedef eklemler içine kanama, yeni eklemlerin içine kanama veya hastada yeni bir kanamanın başlangıcına ilişkin subjektif bir his oluşması şeklinde tanımlanmıştır. ReFacto AF reçete edildiğinde uygun terapötik yanıt sağlamak için her hastanın faktör seviyesini bireysel olarak belirlemek ve takip etmek önemlidir.

Hasta güvenliği bakımından ReFacto AF'nin her kullanımında kutu üzerindeki isim ve seri numarasının kaydedilmesi önerilir. Hastalar, seri numarasını günlüklerine kaydetmek veya herhangi bir yan etkiyi bildirmek için flakon üzerinde bulunan yapışkanlı etiketlerden birini kullanabilirler.

Bu tıbbi ürünün sulandırılmış tozunun her flakonu 1.23 mmol (ya da 29 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ReFacto AF ile herhangi bir üreme çalışması yapılmamıştır. ReFacto AF'nin üreme kapasitesini etkilediği veya hamile kadınlara verildiğinde ölümcül bir zararı olduğu bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

ReFacto AF'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

ReFacto AF'nin, gebelik döneminde anneye yararı fetüse olan potansiyel riskten belirgin olarak fazla değilse kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ReFacto AF'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. ReFacto AF'nın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına yada ReFacto AF tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ReFacto AF tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği / fertilité üzerine araştırma bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine olan etkileri ile ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Faktör VIII inhibisyonu

Hemofili A hastalarının tedavisinde faktör VIII'e karşı nötrale edici antikorların (inhibitör) gelişmesi bilinen bir durumdur. Bütün koagülasyon faktörü VIII ürünlerinde olduğu gibi hastalar, Bethesda tayininin Nijmegen modifikasyonu kullanılarak Bethesda Birimi (BU) şeklinde ölçülen inhibitörlerin gelişimi açısından takip edilmelidir. Eğer bu inhibitörler gelişirse klinik yanıtta yetersizlik izlenebilir. Bu durumlarda hemofili ile ilgili bir merkeze başvurulması önerilir.

Önceden tedavi edilmiş hastalarda ReFacto AF ile yapılan bir klinik çalışmada primer güvenlilik sonlanım noktası, faktör VIII inhibitörlerinin insidansdır. İlaça maruz kalma medyan süresi 76 gün olan 94 hastada (ED=maruz kalınan günler, aralık 1-92 gün) klinik olarak sessiz, düşük-titreli, geçici iki inhibitör gelişimi gözlemlenmiştir; en az 50 ED'ye sahip 89 hastada oran %2.2'dir. ReFacto AF ile yapılan destekleyici bir diğer çalışmadaki 110 hastada 1 *de novo* ve iki yineleyen inhibitör gelişimi (tümü düşük titreli, merkezi bir laboratuarda belirlenmiştir) gözlemlenmiştir; medyan maruz kalma süresi 58 ED'dir (aralık 5-140) ve 98 hastada ReFacto AF'e maruz kalma süresi en az 50 ED'dir. Bu 110 hastanın doksan sekizi (98) ikinci bir destekleyici çalışmada tedaviye devam etmiş olup ReFacto AF'e karşı uzatılmış maruz kalma medyan süresi 169 ek ED'dir (aralık 9-425). Düşük titreli ek bir *de novo* inhibitör gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda gözlemlenen inhibitörlerin sıklığı, beklenen aralıklar dahilindedir.

Cerrahi müdahale yapılan, önceden tedavi edilmiş Hemofili A hastaları (faktör VII:C ≤ %2) ile yürütülen bir klinik çalışmada, ReFacto AF ile tedavi edilmiş 30 hastanın bir tanesinde inhibitör geliştiği gözlemlenmiştir.

Önceden tedavi edilmiş hastalarda ReFacto ile yapılan bir klinik çalışmada 113 hastada 1 inhibitör gelişimi gözlemlenmiştir. Bunun yanısıra, önceden tedavi edilmiş hastalarda yüksek-titreli inhibitörlere ilişkin pazarlama-sonrası döneme ait spontan bildirimler de söz konusudur.

Önceden tedavi edilmemiş hastalarda ReFacto AF'e ilişkin hiçbir klinik veri bulunmamaktadır. Buna karşılık, önceden tedavi edilmemiş hastalarda ReFacto AF kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Bir klinik çalışmada, ReFacto AF ile tedavi edilen, daha önce tedavi uygulanmamış 101 hastadan 32'sinde (% 32) inhibitör gelişimi gözlemlenmiştir: 101 hastadan 16'sının titresini (% 16) > 5 BU ve 101 hastadan 16'sının titresini (% 16) ≤ 5 BU'du. Bu hastalarda inhibitörlerin

ortaya çıkmasına kadar olan medyan maruz kalma süresi 12 gün (3-49 gün)'dür. Yüksek değer gözlenen 16 hastanın 15'i immün tolerans (IT) tedavisi gördü. IT tedavisine düşük titreli 16 hastanın 10'unda başlandı. Yüksek titreli hastalarda IT tedavisinin etkinliği % 73, düşük titreli hastalarda % 90 oldu. İnhibitör gelişiminden bağımsız olarak tedavi uygulanan 101 daha önceden tedavi uygulanmamış hastanın tamamında medyan maruziyet sayısı 197 gündür (1-1299 gün). Ayrıca, daha önce tedavi gören hastaları da kapsayan, pazarlama sonrası spontan olarak bildirilen yüksek titrede inhibitör raporları da bulunmaktadır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

| | |
|-----------------|--------------------------------------|
| Çok yaygın: | $\geq 1/10$ |
| Yaygın: | $\geq 1/100$ ila $< 1/10$ |
| Yaygın olmayan: | $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$ |
| Seyrek: | $\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$ |
| Çok Seyrek: | $< 1/10000$ |
| Bilinmiyor: | Eldeki verilerden tahmin edilemiyor. |

Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

| | |
|-------------|---|
| Çok yaygın: | Faktör VIII inhibitörleri – daha önce tedavi uygulanmamış hastalar. |
| Yaygın: | Faktör VIII inhibitörleri – önceden tedavi görmüş hastalar. |

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktoid reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi.

Sinir sistemi hastalıkları

| | |
|-----------------|---|
| Yaygın: | Baş ağrısı. |
| Yaygın olmayan: | Nöropati, baş dönmesi, somnolans, tat alma bozukluğu. |

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjina, taşikardi, palpasyon.

Vasküler hastalıkları

| | |
|-----------------|---|
| Yaygın: | Hemoraji/hematom. |
| Yaygın olmayan: | Hipotansiyon, tromboflebit, vazodilatasyon, ateş basması. |

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne, öksürük.

Gastrointestinal hastalıkları

| | |
|-----------------|-----------------------|
| Çok yaygın: | Kusma. |
| Yaygın: | Bulantı. |
| Yaygın olmayan: | Karın ağrısı, diyare. |

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı, döküntü, aşırı terleme.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji.

Yaygın olmayan: Miyalji.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Asteni, pireksi, kalıcı venöz kateter komplikasyonları da dahil olmak üzere vasküler erişim komplikasyonları

Yaygın olmayan: Ürperti hissi/üşüme, enjeksiyon bölgesinde inflamasyon, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, enjeksiyon bölgesinde ağrı.

Araştırmalar

Çok yaygın: CHO (Chinese hamster over) proteini antikorunda artış, FVIII antikorunda artış

Yaygın olmayan: Aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kan bilirubini ve kan kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselme.

ReFacto için bildirilen diğer istenmeyen etkiler; parestezi, halsizlik, bulanık görme, akne, gastrit, gastroenterit ve ağrı'dır.

ReFacto için aşırı duyarlık reaksiyonları ya da alerjik reaksiyonların (anjioödem, infüzyon bölgesinde yanma ve sızı, ürperti, ani ateş basması, yaygın ürtiker, başağrısı, ürtiker, hipotansiyon, uyuklama hali, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste daralma, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum) görülme sıklığı seyrek ve bazı durumlarda ağır anafilaksi gelişebilir (şok dahil) (*bkz., Bölüm 4.4*).

ReFacto AF eser miktarda hamster proteini içerir. Çok seyrek olarak hamster proteinine karşı antikor gelişebilir ancak bununla ilgili klinik bir sonuç bulunamamıştır. ReFacto ile yapılan bir çalışmada önceden tedavi görmüş 113 hastanın yirmisinde anti-CHO antikor titrelerinde artış saptanmış ancak bunun klinik olarak bir karşılığı izlenmemiştir.

ReFacto AF uygulaması ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir reaksiyon meydana gelirse hastadan alınacak yanıtı göre infüzyon hızı azaltılmalı ya da durdurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

ReFacto AF tedavisi ile muhtemelen ilişkili olduğu düşünülen 11 yaşında bir hastada kist ve 13 yaşında bir hastada konfüzyon tablosu rapor edilmiştir.

Yaşları 12-16 arasında değişen 18 hastalık bir çalışmada ve yaşları 7-16 arasında değişen 49 hastalık destekleyici bir çalışmada, önceden tedavi edilmiş çocuklarda ve gençlerde ReFacto AF'nin güvenliliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan çocukların sayısı kısıtlıysa da 7-16 yaş arasındaki çocuklarda advers olayların sıklığı, erişkinlere kıyasla daha yüksek olma eğilimi göstermektedir. 6 yaşından küçük çocuklarda moroktokog alfa (AF-CC) kullanımını değerlendiren bir klinik çalışma halen devam etmektedir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile ilgili bir olgu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antihemorajikler: kan koagülasyon faktör VIII.
ATC kodu: B02BD02.

ReFacto AF, B-domain'i çıkarılmış rekombinant faktör VIII (moroktokog alfa) içerir. Bu, 1438 aminoasitten oluşan yaklaşık 170,000 Da ağırlığında bir glikoproteindir. Faktör VIII'in 90 + 80 kDa'lık şekline (B-domeni çıkarılmış) benzeyen bir aminoasit dizisi bulundurmaktadır ve plazma kaynaklı moleküle benzeyen post-translasyonel değişiklikler göstermektedir. Rekombinant faktör VIII, Chinese hamster over (CHO) hücre serisinden genetik değişikliklerle elde edilen memeli hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir.

ReFacto AF, endojen faktör VIII ile karşılaştırılabilir özelliklere sahiptir. Hemofili A hastalarında faktör VIII aktivitesi önemli ölçüde azalmıştır ve replasman tedavisi gerekmektedir.

Faktör VIII hemofilik bir hastaya uygulandığında hastanın dolaşımında bulunan von Willebrand faktörüne bağlanır.

Aktif faktör VIII, faktör X'un aktif faktör X'a dönüşümünü hızlandırarak, aktif faktör IX için bir kofaktör gibi davranır. Aktif faktör X protrombini trombine çevirir. Trombin fibrinojeni fibrine çevirir ve pıhtı oluşumu tamamlanır. Hemofili A, faktör VIII:C düzeyinin azalması nedeni ile ortaya çıkan kan pıhtılaşmasının cinsiyete bağlı kalıtsal bir bozukluğudur; ve spontan olarak ya da travma (kaza/cerrahi) sonucu eklem, kas ya da iç organlarda bol miktarda kanama ile belirti verir. Replasman tedavisi ile plazma faktör VIII düzeyleri artırılır, böylece geçici olarak faktör eksikliğinin ve kanama eğilimlerinin düzelmesi sağlanır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Önceden tedavi edilmiş olan 18 hemofili-A hastasında ReFacto infüzyon uygulamasında *in vivo* düzelme (iyileşme) IU/kg başına 1.9 – 3.3 IU/dl (ortalama IU/kg başına 2.4 ± 0.4 IU/dl)

Emilim:

Emilim; ReFacto için geçerli değildir; sadece IV olarak uygulanmaktadır. İki dakikalık IV ReFacto infüzyonunu takiben plazma faktör IX aktivitesi keskin bir şekilde artmıştır; faktör IX aktivitesi tepe noktasına infüzyonu takiben ilk yarım saat içinde ulaşmıştır.

Dağılım:

İnfüzyonun sonunda, faktör VIII aktivitesindeki azalma bi-fazik dağılım karakteristiği göstermiştir. Başlangıç fazında aktivite, ekstravasküler alana hızlı ancak sınırlı dağılımla uyumlu olacak şekilde düşmüştür. Ortalama kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) 500 mL/kg'dır, ki bu da toplam vücut sıvısının (600 mL/kg) yaklaşık üçte birine karşılık gelmektedir.

Biyotransformasyon:
Uygulanabilir değildir.

Eliminasyon:

ReFacto'nun ortalama (\pm : standart sapma) klerensi 2.4 ± 0.75 mL/sa/kg olmuştur. Terminal faz boyunca, faktör IX aktivitesindeki azalma oranı, 11-36 saat (19.3 ± 5 saat ortalama) arasında değişen biyolojik yarılanma ömrünü içeren başlangıç fazına göre daha yavaştı.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Uygulanabilir değildir. ReFacto farmakokinetiği tek doz seviyesinde (50 IU/kg) belirlenmiştir. Ancak, ReFacto AF'nin farmakokinetik özelliklerinde zamana bağlı herhangi bir değişim olmamıştır.

ReFacto farmakokinetiğinin diğer ürünlerle karşılaştırması

Hasta plazmasındaki ReFacto AF, ReFacto ve FVIII aktivitesinin potensinin kromojenik substrat tayini kullanılarak incelendiği bir çalışmada, ReFacto AF'nin ReFacto ile biyo eşdeğer olduğu gösterilmiştir. ReFacto AF ile tam uzunluktaki rekombinant faktör VIII (FLrFVIII)'in ilaç potenslerinin karşılaştırıldığı, hasta plazma örneklerindeki FVIII aktivitesinin merkezi bir laboratuarda tek-adımlı pıhtılaşma tayininde ölçüldüğü bir çalışmada, ReFacto AF'nin FLrFVIII'ye farmakokinetik eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar

Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda, ReFacto'nun farmakokinetik parametreleri kromojen analiz ile incelenmiştir. Bu hastalarda (n=59; medyan yaş 10 ± 8.3 ay) 0. haftada görülen artımlı iyileşme ortalaması olan IU/kg başına 1.5 ± 0.6 IU/dl (IU/kg için 0.2 ila 2.8 IU/dl aralığında) değeri ReFacto ile tedavi edilen daha önce tedavi görmüş hastadaki 0. hafta K-değeri ortalaması olan IU/kg başına 2.4 ± 0.4 IU/dl (IU/kg için 1.1 ila 3.8 IU/dl aralığında) değere göre daha düşük bulunmuştur. Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda artımlı iyileşme ortalaması zaman içinde stabil kalmış (2 yıllık sürede 5 ziyaret) ve IU/kg başına 1.5 ila 1.8 IU/dl aralığında seyretmiştir. 44 Daha önce tedavi edilmemiş hastadan elde edilen verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetik modelinde ortalama yarılanma ömrü 8.0 ± 2.2 saat olarak hesaplanmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisiteye ilişkin konvansiyonel çalışmalar bazında klinik olmayan veriler insanlar için özel zararlı olabilecek durumlar göstermemektedir.

Karsinojenik potansiyel ya da üreme üzerine olan toksisite ile ilgili araştırma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Sukroz

Kalsiyum klorür dihidrat

L-Histidin

Polisorbat 80

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

Hidroklorik asit (Seyreltme tampon pH'sını ayarlamak için kullanılır.)

Çözücü:

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığı için infüzyon çözeltileri dahil bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Sadece temin edilen infüzyon seti kullanılmalıdır. Aksi takdirde, insan koagülasyon faktörü VIII'in bazı infüzyon gereçlerinin iç yüzeylerinde adsorbe edilmesinden dolayı tedavi başarısız olabilir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Sulandırılmış çözelti, sulandırıldıktan hemen sonra ya da en geç 3 saat içinde kullanılmalıdır. 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda 3 saat boyunca kimyasal ve fiziksel açıdan stabildir.

Çözücü içeren kullanıma hazır enjektör, 2-8°C ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 36 ay stabildir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

ReFacto AF 2-8°C arasında (buzdolabında) saklanmalıdır. Dondurmayınız.

İlaç, tek seferlik olmak üzere oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) 3 ayı geçmeyecek şekilde saklanabilir. Bu dönemin sonunda ilaç buzdolabına geri konulmamalıdır, kullanılmalı ya da atılmalıdır. Saklama sırasında ilaç flakonu uzun süre ışığa maruz bırakılmamalıdır.

Çözücü içeren kullanıma hazır enjektör ise 2-8°C ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; klorobütül tıpalı, alüminyum geçme kapaklı, toz içeren tip I cam flakon, klorobütül tıpalı, pistonlu, çözücü içeren tip I cam kullanıma hazır enjektör, 1 adet bütül kapak, 1 adet steril flakon adaptörü, 1 adet steril infüzyon seti, alkollü temizleme bezleri, 1 adet flaster, 1 adet gazlı bez.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy - İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Faks.: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

2014/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.02.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ