

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

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.

Beraberinde temin edilen 4 ml sodyum klorür 9 mg/ml (% 0.9) çözeltisi ile seyreltildikten sonra çözeltinin her ml'sinde yaklaşık 250 IU/ml moroktokog alfa bulunur. Etki gücü (potens) (International Unit; IU) Avrupa Farmakopesi kromojen analizi kullanılarak belirlenmiştir. REFACTO AF'nin spesifik aktivitesi 7600-13800 IU/mg protein'dir.

REFACTO AF'nin üretim süreci; herhangi bir ekzojen insan –veya hayvan– kaynaklı proteini hücre kültürü süreci, saflaştırma veya son formülasyon aşamasında elimine edecek şekilde modifiye edilmiştir.

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 yapılması gereken durumlarda Hemofili A hastalarında, geçici olarak eksik olan pıhtılaşma faktörünün yerine geçmek üzere kullanılır.

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 tayini yöntemini kullanan WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Uluslararası Standardı'na göre kalibre edildiği Avrupa Farmakopesi kromojenik substrat tayini yöntemine dayanır. REFACTO AF ile tedavi sırasında hastaların faktör VIII düzeyleri takip edilirken, Avrupa Farmakopesi kromojenik substrat tayin

yönteminin kullanılması özellikle önerilmektedir. Kromojenik tayin yönteminde, tek aşamalı pıhtılaşma tayin yönteminin kullanılmasıyla gözlemlenenlere kıyasla daha yüksek sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Tek aşamalı pıhtılaşma tayin yöntemindeki sonuçlar, tipik olarak kromojenik tayin yöntemi 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 tayin yöntemi ile WHO Uluslararası Standardı'na göre kalibre edilmiş bir üretim potansi standardı kullanılarak elde edilen farklı bir potense sahiptir; bu ürün XYNTHA ticari ismiyle bilinmektedir. XYNTHA ve REFACTO AF'ye ait ürün potenslerini belirleyen metodlardaki farklılıklar nedeniyle, 1 IU XYNTHA ürünü (tek aşamalı tayin yöntemi ile kalibre edilmiş) yaklaşık olarak 1.38 IU REFACTO AF ürününe eşdeğerdir (kromojenik tayin yöntemi ile 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 yeterli 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 (IU) şeklinde ifade edilir. Plazmadaki faktör VIII aktivitesi yüzde (normal insan plazmasındakine göre) ya da Uluslararası Birim (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 etkililiğine 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:

Kanamamanın 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 daha uzun süre her 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.

Profilaksi

Ağır Hemofili A olan hastalarda kanamaya karşı uzun dönem profilaksiste 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.

Uygulama şekli:

İntravenöz kullanım içindir.

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) ftalat'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'teki 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 hızı hastanın rahat hissetme durumuna göre belirlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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 kısa yarılanma ömrü 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 duyarlılık, hamster proteinlerine

karşı bilinen alerjik reaksiyon.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

REFACTO AF ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir. Herhangi bir intravenöz protein ürünü ile olduğu gibi alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülmesi mümkündür. Ürün eser miktarda hamster proteini içermektedir. Hastalara, aşırı duyarlılık semptomlarından herhangi biri görüldüğü takdirde ilacın kullanımını sona erdirmeleri, doktorlarına başvurmaları önerilir. Hastalar erken dönem aşırı duyarlılık reaksiyonu (ürtiker, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon) ve anafilaksi belirtilerine karşı bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda, standart şok tedavileri uygulanmalıdır.

Nötralize edici antikorlar (inhibitörler)

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 tayin yönteminin 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. İlk 100 günlük maruziyetin ardından nadiren inhibitör gelişimi olabilir.

İnhibitör gelişim öyküsü bulunan ve ürüne 100 günün üzerinde maruz kaldığı bilinen daha önce tedavi uygulanmış hastalarda, bir rekombinant faktör VIII ürününden diğerine geçildiğinde tekrar inhibitör gelişimi (düşük titrede) gözlenmiştir. Bu nedenle ürün değişimini takiben tüm hastaların inhibitör oluşumu açısından dikkatle izlenmesi önerilir.

Genel olarak; koagülasyon faktör VIII ürünleri ile tedavi edilen tüm hastalar uygun klinik gözlemler ve laboratuvar testleri ile inhibitör gelişimi açısından dikkatle takip edilmelidir. Eğer beklenen faktör VIII plazma seviyelerine ulaşamazsa veya uygun bir dozla kanama kontrol altına alınamazsa; faktör VIII inhibitörü varlığını tespit için test yapılmalıdır. Yüksek titrede inhibitör seviyeleri olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Bu hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörlerinin tedavisinde deneyimli hekimler tarafından gerçekleştirilmelidir.

Etki kaybı bildirimleri

REFACTO ile yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası uygulamalarda, özellikle profilaksi hastalarında etki olmaması konusunda bildirimler yapılmıştır. REFACTO ile ilgili etki olmaması konusunda bildirimler 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. (bkz., Bölüm 4.8).

Hasta ile ürünün seri numarası arasındaki ilişkinin sağlanabilmesi için; REFACTO AF'nin hastaya her uygulandığında kutu üzerindeki isim ve seri numarasının kaydedilmesi önemle önerilmektedir. Hastalar, seri numarasını günlüklerine kaydetmek veya herhangi bir yan etkiyi bildirmek için flakon üzerinde bulunan yapışkanlı etiketlerden birini kullanabilirler.

Kardiyovasküler olaylar

Kardiyovasküler risk faktörü bulunan hastalarda, faktör VIII ile replasman tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

Kateter ile ilişkili komplikasyonlar

Eğer bir santral venöz kateter gerekiyorsa, bu araçla ilişkili lokal enfeksiyonlar, bakteremi ve kateter yeri trombozu da dahil olmak üzere komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır (*bkz. Bölüm 4.8*).

Sodyum içeriği

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 göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rekombinant koagülasyon faktör VIII ürünlerinin diğer tıbbi ürünler ile etkileşimleri rapor edilmemiştir.

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 çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda çalışma yapılmamıştır. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Kadın hastalarda Hemofili A hastalığı nadir görüldüğünden, 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/ 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'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. REFACTO AF'nin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da 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 / Fertilite

Faktör VIII ile hayvan üreme çalışmaları yapılmadığından; fertilite üzerine veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REFACTO AF'nin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

REFACTO için aşırı duyarlık reaksiyonları ya da alerjik reaksiyonların (anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve sızı, ürperti, yüzde kızarma, yaygın ürtiker, baş ağrısı, 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 uygulaması ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir reaksiyon meydana gelirse hastadan alınacak yanıtı göre infüzyon hızı azaltılmalı ya da durdurulmalıdır.

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 (%18) anti-CHO antikorlu titresinde artış saptanmış ancak bunun klinik olarak bir karşılığı izlenmemiştir.

Hemofili A hastalarının tedavisinde faktör VIII'e karşı nötralize edici antikorların (inhibitör) gelişmesi bilinen bir durumdur. Bütün koagülasyon faktörü VIII ürünlerinde olduğu gibi hastalar, Bethesda tayin yönteminin 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.

İstenmeyen etkiler MeDRA sistemi organ sınıflandırması baz alınarak 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

Aşağıdaki istenmeyen etkiler REFACTO ya da REFACTO AF ile yapılan klinik çalışmalarda raporlanmışlardır. İstenmeyen etkilerin sıklıkları, nedensellik tedavisi alan 655 hastada (554 PTPs, 101 PUPs) ortaya çıkan yan etkilere göre sınıflandırılmıştır.

Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

- Çok yaygın: Faktör VIII inhibisyonu (PUPs) – daha önce tedavi uygulanmamış hastalar
Yaygın: Faktör VIII inhibisyonu (PTPs) – önceden tedavi görmüş hastalar.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

- Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

- Yaygın: İştahta azalma

Sinir sistemi hastalıkları

- Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Sersemlik hali
Yaygın olmayan: Periferik nöropati, somnolans, tat alma bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

- Yaygın olmayan: Anjina, taşikardi, palpasyon

Vasküler hastalıklar

- Yaygın: Hemoraji/hematom
Yaygın olmayan: Hipotansiyon, tromboflebit, yüzde kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

- Çok yaygın: Öksürük
Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

- Yaygın: Diyare, kusma, karın ağrısı, bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

- Yaygın: Ürtiker, kaşıntı, döküntü
Yaygın olmayan: Aşırı terleme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıklar

- Çok yaygın: Artralji
Yaygın: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

- Çok yaygın: Pireksi
Yaygın: Ürperti, kateter bölgesi ile ilgili reaksiyonlar
Yaygın olmayan: Asteni, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde inflamasyon

Araştırmalar

Yaygın: Pozitif antibadi testi, pozitif anti-faktör VIII antibadi testiAspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kan bilirubini ve kan kreatin

Yaygın olmayan: fosfokinaz seviyelerinde yükselme

Faktör VIII inhibisyonu

Önceden tedavi edilmiş hastalarda REFACTO AF ile yapılan bir klinik çalışmada primer güvenlik sonlanım noktası, faktör VIII inhibitörlerinin insidansıydı. İlaça maruz kalma ortanca (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 laboratuvarında belirlenmiştir) gözlemlenmiştir; ortanca maruz kalma süresi 58 ED'dir (aralık 5-140) ve 98 hastada REFACTO AF'ye maruz kalma süresi en az 50 ED'dir. Bu 110 hastanın doksan sekizi (98) ikinci bir destekleyici çalışmada tedaviye devam etmiş olup REFACTO AF'ye 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 yanı sıra, önceden tedavi edilmiş hastalarda yüksek titreli inhibitörlere ilişkin pazarlama sonrası döneme ait spontan bildirimler de söz konusudur.

Önceden tedavi edilmemiş hastalarda REFACTO AF ile yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir. REFACTO ile yapılan bir klinik çalışmada, daha önce tedavi edilmemiş 101 hastadan 32'sinde (%32) (FVIII:C < %2) inhibitör gelişimi gözlemlenmiştir. FVIII:C < %1 olan 62 hastanın 19'u (%31) inhibitör geliştirmiştir. Tüm hasta kohortundaki (n=101) 32 inhibitör vakasının 16'sı (%16) yüksek titre (≥ 5 BU) ve 16'sı (%16) düşük titre (< 5 BU) olarak sınıflandırılmıştır. Bu 32 hastada inhibitörlerin ortaya çıkmasına kadar olan ortanca maruz kalma süresi 12 gün (3-49 gün)'dür. Yüksek değer gözlenen 16 hastanın 15'i immün tolerans (IT) indüksiyonu gördü. IT indüksiyonuna düşük titreli 16 hastanın 10'unda başlandı.

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 bildirilmiştir.

Yaşları 12-16 arasında değişen 18 hastada yapılan bir çalışmada ve yaşları 7-16 arasında değişen 49 hastada yapılan 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Rekombinant koagülasyon faktör VIII ürünleri ile doz aşımı semptomları 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- domain'i 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.

İmmün tolerans indüksiyonu

İmmün tolerans (IT) indüksiyonu verileri, faktör VIII'e inhibitör geliştiren Hemofili A hastalarından elde edilmiştir. Önceden tedavi edilmemiş hastalarda REFACTO AF ile yapılan pivotal çalışmanın bir parçası olarak, 25 hastanın IT indüksiyonu verileri değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu 25 hastanın 20'sinde inhibitör titrelerinde < 0.6 BU'ya kadar bir düşüş olmuştur. Bu hastaların başlangıçta 15'inin 11'i yüksek titrelerle (≥ 5 BU) ve 10'unun 9'u düşük titrelerle sahipti. Düşük titre inhibitör oluşturan ancak IT indüksiyonu almayan 6 hastadan 5'inde benzer titre düşüşleri olmuştur. Uzun dönem sonuçlar mevcut değildir.

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)

REFACTO AF ve plazma kaynaklı bir Faktör VIII'in çapraz bir çalışmasında önceden tedavi edilmiş olan 18 hastada kromojenik substrat tayin yöntemi ile (Bkz. Bölüm 4.2) elde edilen REFACTO AF'nin farmakokinetik özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Önceden tedavi edilmiş olan 18 Hemofili A hastasında REFACTO için farmakokinetik parametre tahminleri			
Farmakokinetik parametre	Ortalama	SS	Ortanca
EAA _t (IU·saat/ml)	19.9	4.9	19.9
Yarılanma süresi (saat)	14.8	5.6	12.7
Klerens (ml/saat·kg)	2.4	0.75	2.3
Ortalama kalış süresi (saat)	20.2	7.4	18.0
İyileşme (IU/kg olarak verilen her Faktör VIII için Faktör VIII:C'de IU/dL olarak artış)	2.4	0.38	2.5

Kısaltmalar: EAA_t = sıfırdan son ölçülebilir konsantrasyona kadar plazma konsantrasyonu – zaman eğrisinin altında kalan alan

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 bifazik dağılım karakteristiği göstermiştir. Başlangıç fazında aktivite, ekstrasvasküler 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 biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. REFACTO AF ile tam uzunluktaki rekombinant faktör VIII (FLrFVIII)'in ilaç potenslerinin karşılaştırıldığı, hasta plazma örneklerindeki FVIII aktivitesinin merkezi bir laboratuvar da 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'nin 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 iyileşme 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 güvenlik verileri

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

Karsinogenik 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

kariştirilmamalıdır.

Sadece temin edilen infüzyon seti kullanılmalıdır. Aksi takdirde, insan koagülasyon faktörü VIII 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. Dondurulmamalıdır.

Toz içeren flakon, 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 klorobütıl tıpalı, alüminyum geçme kapaklı, toz içeren tip I cam flakon, bromobütıl tıpalı, pistonlu çözücü içeren tip I cam kullanıma hazır enjektör, 1 adet bütıl kapak, 1 adet steril flakon adaptörü, 1 adet steril infüzyon seti, alkollü temizleme bezleri, 1 adet flaster, 1 adet gazlı bez bulunur.

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 PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Cad.
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