

## 1. IME ZDRAVILA

ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
ReFacto AF 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 250 i.e.\* moroktokoga alfa\*\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 62,5 i.e. moroktokoga alfa.

### ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 500 i.e.\* moroktokoga alfa\*\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 125 i.e. moroktokoga alfa.

### ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1.000 i.e.\* moroktokoga alfa\*\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 250 i.e. moroktokoga alfa.

### ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 2.000 i.e.\* moroktokoga alfa\*\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 500 i.e. moroktokoga alfa.

### ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 250 i.e.\* moroktokoga alfa\*\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 62,5 i.e. moroktokoga alfa.

### ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 500 i.e.\* moroktokoga alfa\*\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 125 i.e. moroktokoga alfa.

### ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 1.000 i.e.\* moroktokoga alfa\*\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 250 i.e. moroktokoga alfa.

### ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 2.000 i.e.\* moroktokoga alfa\*\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 500 i.e. moroktokoga alfa.

### ReFacto AF 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 3.000 i.e.\* moroktokoga alfa\*\*.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 750 i.e. moroktokoga alfa.

\*Aktivnost (mednarodne enote) je določena po Evropski farmakopeji s pomočjo preskusa z uporabo kromogenega substrata. Specifična aktivnost zdravila ReFacto AF je približno 7.600-13.800 i.e./mg beljakovine.

\*\*Humani koagulacijski faktor VIII, izdelan v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNA. Moroktokog alfa je glikoprotein s 1.438 aminokisljinami z zaporedjem, ki je

primerljivo obliki 90 + 80 kDa faktorja VIII (brez domene B), in s podobnimi post-translacijskimi spremembami kot v molekuli, ki izvira iz plazme.

Postopek izdelave zdravila ReFacto je bil spremenjen tako, da se iz postopka gojenja celičnih kultur, čiščenja in končnega pripravka odstranijo vse eksogene beljakovine človeškega ali živalskega izvora; hkrati je bilo izmišljeno ime spremenjeno v ReFacto AF.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Po rekonstituciji 1,27 mmol (29 mg) natrija na vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
bela do belkasta pogača/prašek  
bister, brezbarven vehikel

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
bela do belkasta pogača/prašek v zgornjem razdelku napolnjene injekcijske brizge  
bister, brezbarven vehikel v spodnjem razdelku napolnjene injekcijske brizge

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII).

Zdravilo ReFacto AF je primerno za uporabo pri odraslih in otrocih vseh starosti, vključno z novorojenčki.

Zdravilo ReFacto AF ne vsebuje von Willebrandovega faktorja in zato pri von Willebrandovi bolezni ni indicirano.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje naj začne zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije A.

#### Spremljanje zdravljenja

Med zdravljenjem so priporočljivi ustrezni testi za določanje aktivnosti faktorja VIII, da ugotovimo potrebne odmerke in pogostnost infuzij. Odziv posameznih bolnikov na faktor VIII je lahko različen, kar se kaže v različnih razpolovnih časih in različnem zvečanju aktivnosti. Odmerke, ki temeljijo na telesni masi, je pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso morda treba prilagoditi. V primeru velikega kirurškega posega je treba še posebej skrbno spremljati nadomestno zdravljenje s koagulacijskimi preskusi (aktivnost faktorja VIII).

Pri spremljanju vrednosti aktivnosti faktorja VIII pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom ReFacto AF je priporočljiva uporaba kromogenega preskusa. Kadar se za določanje aktivnosti faktorja VIII v vzorcu bolnikove krvi uporablja enostopenjski koagulacijski preskus na podlagi in vitro trombolastinskega časa (aPTC), lahko na rezultate aktivnosti faktorja VIII v plazmi pomembno

vplivata vrsta reagenta za aPTČ in referenčni standard, uporabljen v preskusu. Prav tako lahko pride do večjih neskladij med rezultati enostopenjskega koagulacijskega preskusa na podlagi aPTČ in rezultati kromogenega preskusa. Rezultati enostopenjskega koagulacijskega preskusa so značilno 20-50 % manjši od rezultatov preskusa s kromogenim substratom. Za odpravljanje tega neskladja se lahko uporabi laboratorijski standard zdravila ReFacto AF (glejte poglavje 5.2). To je zlasti pomembno pri zamenjavi laboratorija in/ali uporabljenih reagentov.

### Odmerjanje

Odmerki in trajanje zdravljenja so odvisni od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, od mesta in obsega krvavitve in od bolnikovega kliničnega stanja. Uporabljene odmerke je treba prilagoditi glede na bolnikov odziv. V prisotnosti zaviralcev so potrebni večji odmerki ali ustrezno specifično zdravljenje.

Število enot danega faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki so povezane s standardom SZO za zdravila, ki vsebujejo faktor VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena kot odstotek (glede na normalno človeško plazmo) ali v i.e. (glede na mednarodne standarde za faktor VIII v plazmi). Ena i.e. aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem ml normalne človeške plazme.

Drugo zdravilo z moroktokogom alfa, odobreno za uporabo zunaj Evrope, ima drugačno proizvodno aktivnost, ki je bila kalibrirana na mednarodni standard SZO z enostopenjskim koagulacijskim preskusom; to zdravilo ima lastniško ime XYNTHA. Zaradi razlike v metodah, uporabljenih za določitev aktivnosti zdravil XYNTHA in ReFacto AF, ena i.e. zdravila XYNTHA (enostopenjski kalibrirani preskus) približno ustreza 1,38 i.e. zdravila ReFacto AF (kromogeni kalibrirani preskus). Če lečeči zdravnik predpiše bolniku, ki se navadno zdravi z zdravilom XYNTHA, zdravilo ReFacto AF, mora upoštevati popravek priporočil za odmerjanje na podlagi vrednosti zvečanja aktivnosti faktorja VIII.

Bolnikom s hemofilijo A je treba svetovati, naj med potovanjem s seboj vzamejo za režim svojega trenutnega zdravljenja zadostno zalogo zdravila s faktorjem VIII za predvideno zdravljenje. Svetovati jim je treba, naj se pred potovanjem posvetujejo s svojim zdravstvenim delavcem.

### Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empiričnih izkušnjah, da 1 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase poveča aktivnost faktorja VIII v plazmi za 2 i.e./dl. Odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebno št. enot (i.e.) = telesna masa (kg) x želeno zvečanje aktivnosti faktorja VIII (% ali i.e./dl) x 0,5 (i.e./kg na i.e./dl), pri čemer 0,5 i.e./kg na i.e./dl pomeni recipročno vrednost zvečanja aktivnosti, ki ga na splošno opažamo po infuzijah faktorja VIII.

Velikost odmerka in pogostnost odmerjanja je treba prilagoditi individualno glede na klinično učinkovitost.

V primeru naslednjih krvavitav aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod določene ravni (v % od normale ali v i.e./dl) v ustreznem času. Smernice za pomoč pri odmerjanju ob krvavitvah in ob operacijah so predstavljene v naslednji preglednici:

<b>Stopnja krvavitve/ tip operacije</b>	<b>Potrebna aktivnost faktorja VIII (% ali i.e./dl)</b>	<b>Pogostnost odmerkov (ure) / Trajanje zdravljenja (dnevi)</b>
<b>Krvavitev</b>		
Začetna krvavitev v sklep, krvavitev v mišice in krvavitev v ustih	20-40	Ponovimo vsakih 12-24 ur. Najmanj 1 dan, dokler se krvavitev ne ustavi (orientiramo se po bolečini), oziroma se rana ne zaceli.
Obsežnejše krvavitve v sklep, mišice ali hematomi	30-60	Infuzijo ponovimo vsakih 12-24 ur, 3-4 dni ali dokler bolečina oziroma akutna nezmožnost ne izzvenita.
Življenjsko ogrožajoče krvavitve	60-100	Infuzijo ponavljamo vsakih 8-24 ur, dokler ogroženost ne mine.
<b>Operacije</b>		
Manjše operacije, vključno z izdrtjem zoba	30-60	Vsakih 24 ur vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
Večje operacije	80-100 (pred operacijo in po operaciji)	Infuzijo ponovimo vsakih 8-24 ur, dokler se rana ustrezno ne zaceli, nato še najmanj 7 dni vzdržujemo aktivnost faktorja VIII med 30 in 60 % (i.e./dl).

### Profilaksa

Za dolgotrajno profilaktično zdravljenje krvavitve pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajno potrebni odmerki 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase vsaka 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri otrocih, so potrebni krajši intervali med odmerki oziroma večji odmerki.

### Pediatrična populacija

Pri zdravljenju mlajših otrok (mlajši od 6 let) z zdravilom ReFacto AF moramo pričakovati potrebo po zvečanem odmerku v primerjavi s tistim, ki se uporablja pri odraslih in starejših otrocih (glejte poglavje 5.2).

### Starejša populacija

Klinične študije niso vključevale preskušancev, starih 65 let in več. Na splošno je pri starejših bolnikih potrebna individualna prilagoditev odmerka.

### Okvara ledvic ali jeter

Prilagajanje odmerkov bolnikom z okvaro ledvic ali jeter v kliničnih preskušanjih ni bilo raziskano.

### Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo ReFacto AF dajemo z intravensko infuzijo v trajanju več minut po tem, ko smo raztopili liofilizirani prašek za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (vehikel). Hitrost injiciranja je odvisna od bolnikovega počutja.

Za osebe, ki dajejo zdravilo in niso zdravstveni delavci, je priporočljivo, da se ustrezno izurijo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znana alergijska reakcija na beljakovine hrčka.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolniki lahko odlepijo eno od nalepk, ki so nalepljene na viali ali napolnjeni injekcijski brizgi, in z njo zabeležijo številko serije v svojem dnevniku ali jo uporabijo pri poročanju o morebitnih neželenih učinkih.

#### Preobčutljivost

Pri zdravilu ReFacto AF so opazili preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin hrčka. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, naj nemudoma prekinejo z uporabo zdravila in obvestijo zdravnika. Bolnike je treba seznaniti z zgodnjimi znaki preobčutljivostnih reakcij, vključno s koprivnico, generalizirano urtikarijo, stiskanjem v prsnem košu, piskajočim dihanjem, hipotenzijo in anafilaksijo.

V primeru šoka je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje šoka.

#### Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so običajno imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno aktivnost faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 50 dneh izpostavljenosti, vendar je prisotno vse življenje, čeprav je tveganje občasno.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer nizek titer pomeni manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

Na splošno je treba vse bolnike, zdravljene z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

#### Poročila o neučinkovitosti

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila ReFacto so poročali o neučinkovitosti, predvsem pri profilaktično zdravljenih bolnikih. Neučinkovitost zdravila ReFacto, o kateri poročajo, opisujejo kot krvavitve v tarčne sklepe, krvavitve v nove sklepe ali bolnikov subjektivni občutek, da se

začenja nova krvavitev. Pri predpisovanju zdravila ReFacto AF je pomembno, da posebej titriramo in spremljamo raven faktorja vsakega bolnika, ker le tako lahko zagotovimo ustrezen terapevtski odziv (glejte poglavje 4.8).

#### Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestno zdravljenje z zdravilom s faktorjem VIII poveča srčno-žilno tveganje.

#### S katetrom povezani zapleti

Če potrebujemo pripomoček za centralni venski dostop (CVAD – *Central Venous Access Device*), je treba razmisliti glede tveganja z njim povezanih zapletov, vključno z lokalnimi okužbami, bakteriemijo in trombozo na mestu katetra (glejte poglavje 4.8).

#### Vsebnost natrija

Po rekonstituciji to zdravilo vsebuje 1,27 mmol (29 mg) natrija na vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo, kar je enako 1,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Glede na telesno maso bolnika in odmerjanje zdravila ReFacto AF lahko bolniki prejmejo več vial ali napoljenih injekcijskih brizg. To je treba upoštevati, če je bolnik na dieti z majhnim vnosom soli.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

O medsebojnem delovanju zdravil z rekombinantnim koagulacijskim faktorjem VIII z drugimi zdravili niso poročali.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Študij o vplivu faktorja VIII na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli, zato podatkov glede plodnosti ni na voljo. Ker je hemofilija A zelo redka pri ženskah, ni izkušenj o uporabi faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem. Zato lahko faktor VIII uporabljamo med nosečnostjo in dojenjem le, če je to nujno potrebno.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo ReFacto AF nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

V redkih primerih so pri zdravilu ReFacto opazili preobčutljivostne ali alergijske reakcije (kot so angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu infuzije, mrzlica, rdečica, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, navzea, nemirnost, tahikardija, stiskanje v prsnem košu, mravljinčenje, bruhanje in piskajoče dihanje), ki so v posameznih primerih napredovale v hudo anafilaksijo, vključno s šokom (glejte poglavje 4.4).

V zdravilu ReFacto AF so lahko prisotne sledi beljakovin hrčka. Zelo redko so opazili nastanek protiteles proti beljakovinom hrčka, ni pa bilo kliničnih posledic. V študiji zdravila ReFacto je 20 od 113 (18 %) predhodno zdravljenih bolnikov (PTP – *Previously Treated Patients*) imelo zvišan titer protiteles anti-CHO brez vidnih kliničnih posledic.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ReFacto AF, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje lahko

kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

### Preglednica neželenih učinkov

Spodnja preglednica temelji na organskih sistemih po MedDRA (SOC – *System Organ Class* in ravni prednostnih izrazov). Pogostnosti so ocenjene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ). V preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom ReFacto ali ReFacto AF. Pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih iz vseh vzrokov, ki so se pojavili med zdravljenjem v združenih kliničnih preskušanjih s 765 preskušanci.

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Pogosti <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Občasni <math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math></b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje FVIII (PUP)*		zaviranje FVIII (PTP)*
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje		pomanjkanje apetita	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	periferna nevropatija; somnolenca; dizgevizija
Srčne bolezni			angina pectoris; tahikardija; palpitacije
Žilne bolezni		krvavitev; hematoma	hipotenzija; tromboflebitis; vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj		dispneja
Bolezni prebavil		diareja; bruhanje; bolečine v trebuhu; navzea	
Bolezni kože in podkožja		urtikarija; izpuščaji; pruritus	hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	mrzlica; reakcija, povezana z mestom katetra	astenija; reakcija na mestu injiciranja; bolečina na mestu injiciranja; vnetje na mestu injiciranja
Preiskave		pozitiven test na protitelesa; pozitiven test na protitelesa proti faktorju VIII	zvišana raven aspartat-aminotransferaze; zvišana raven alanin-aminotransferaze; zvišana raven bilirubina v krvi; zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi

\* Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo  
A. PTP = predhodno zdravljeni bolniki, PUP = predhodno nezdravljeni bolniki.

### Pediatrična populacija

Kot morebiti povezan z zdravljenjem z zdravilom ReFacto AF je opisan en primer ciste pri 11-letnem bolniku in en primer zmedenosti pri 13-letnem bolniku.

Varnost zdravila ReFacto AF so ovrednotili v študijah, ki so vključevale tako predhodno zdravljene odrasle kot predhodno zdravljene otroke in mladostnike (n = 18, stare 12-16 let v študiji in n = 49, stare 7-16 let v podporni študiji), pri čemer so bili otroci, stari 7-16 let, v primerjavi z odraslimi nagnjeni k večji pogostnosti neželenih učinkov. S študijami, ki so zajemale predhodno zdravljene bolnike (n = 18, stare < 6 let, in n = 19, stare 6 do < 12 let) in predhodno nezdravljene bolnike (n = 23, stare < 6 let), so pridobili dodatne izkušnje o varnosti pri otrocih, ki podpirajo varnostni profil, podoben varnostnemu profilu, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri uporabi zdravil z rekombinantnim koagulacijskim faktorjem VIII niso poročali o simptomih prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: krvni koagulacijski faktorji, koagulacijski faktor VIII, oznaka ATC: B02BD02

Zdravilo ReFacto AF vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII brez domene B (moroktokog alfa). To je glikoprotein s približno molekulsko maso 170.000 Da. Sestavljen je iz 1438 aminokislin. Zdravilo ReFacto AF ima funkcijske značilnosti, primerljive z značilnostmi endogenega faktorja VIII. Pri bolnikih s hemofilijo A je aktivnost faktorja VIII močno zmanjšana, zato je pri njih potrebno nadomestno zdravljenje.

Faktor VIII se po infundiranju bolniku s hemofilijo veže na von Willebrandov faktor, prisoten v bolnikovi krvi.

Aktivirani faktor VIII je kofaktor pri aktivaciji faktorja IX, ki katalizira pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Slednji pretvori protrombin v trombin. Trombin pa nato pretvori fibrinogen v fibrin in oblikuje se krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna bolezen strjevanja krvi, ki nastane zaradi zmanjšanja ravni faktorja VIII:C in se kaže v obliki krvavitv v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontane ali kot posledica poškodb ali operacij. Z nadomestnim zdravljenjem se ravni faktorja VIII v plazmi povečajo in tako omogočijo začasno korekcijo pomanjkanja faktorja VIII in odpravijo nagnjenost k krvavitvam.



## Klinična učinkovitost

Podatki v spodnji preglednici se nanašajo na podatke o PUP in PTP iz študij zdravila ReFacto AF pri bolnikih, starih < 12 let.

Rezultati o porabi in učinkovitosti pri pediatrični populaciji

	<b>PTP &lt; 6 let</b>	<b>PTP 6 do &lt; 12 let</b>	<b>PUP &lt; 6 let</b>
Odmerek glede na telesno maso (i.e./kg) na profilaktično infuzijo <sup>a</sup> mediana vrednost (največja, najmanjša)	n = 14 36 i.e./kg (28; 51)	n = 13 32 i.e./kg (21; 49)	n = 22 46 i.e./kg (17; 161)
Skupna letna stopnja krvavitev (ABR – <i>Annual Bleeding Rate</i> ) pri vseh preskušancih <sup>b</sup> mediana vrednost (največja, najmanjša)	--	--	n = 23 3,17 (0,0; 39,5)
Skupna ABR pri preskušancih, ki so ob izhodišču navedli, da sledijo režimu zdravljenja po potrebi <sup>c</sup> mediana vrednost (največja, najmanjša)	n = 5 41,47 (1,6; 50,6)	n = 9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Skupna ABR pri preskušancih, ki so ob izhodišču navedli, da sledijo profilaktičnemu režimu <sup>c</sup> mediana vrednost (največja, najmanjša)	n = 13 1,99 (0,0; 11,2)	n = 9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Odmerek glede na telesno maso (i.e./kg) na epizodo krvavitve pri zdravljenju krvavitve mediana vrednost (največja, najmanjša)	n = 13 35 i.e./kg (28; 86)	n = 14 33 i.e./kg (17; 229)	n = 21 55 i.e./kg (11; 221)
Odstotek krvavitev, uspešno zdravljenih z ≤ 2 infuzijama	98,7 %	98,8 %	96,7 %

<sup>a</sup> Odmerek in pogostnost odmerjanja predpisanega zdravila ReFacto AF v času trajanja študije je določil raziskovalec po lastni presoji v skladu z lokalnim standardom oskrbe.

<sup>b</sup> Preskušancem v študiji pri PUP ni bilo treba slediti rednemu, neprekinjenemu profilaktičnemu zdravljenju, vendar je z izjemo enega bolnika (ki se je zdravil samo po potrebi) večina bolnikov redno prejela profilaktične infuzije. Številni so začeli z infuzijami po potrebi, vendar so v času sodelovanja prešli na profilaktično zdravljenje, nekateri pa so prejeli le občasne profilaktične infuzije.

<sup>c</sup> Preskušanci v študiji pri PTP so o načinu svojega zdravljenja s faktorjem VIII (profilaktično ali po potrebi) poročali ob izhodišču, vendar se jim tega načina ni bilo treba držati kot pogoj za sodelovanje v študiji. Odmerek in pogostnost dajanja predpisanega zdravila ReFacto AF v času trajanja študije je določil raziskovalec po lastni presoji v skladu z lokalnim standardom oskrbe.

Upoštevajte, da letna stopnja krvavitev (ABR – *Annualized Bleeding Rate*) ni primerljiva med različnimi koncentracijami faktorja in med različnimi kliničnimi študijami.

## Indukcija imunske tolerance

Podatke o indukciji imunske tolerance (ITI - *Immune Tolerance Induction*) so zbirali pri bolnikih s hemofilijo A, pri katerih so se razvili zaviralci faktorja VIII. V sklopu ključnega preskušanja zdravila ReFacto pri PUP so ocenili podatke o ITI pri 25 bolnikih (15 z visokimi titri, 10 z nizkimi titri). Od teh 25 bolnikov jih je 20 imelo titre zaviralcev znižane na < 0,6 B.e./ml; od teh jih je na začetku 11 od 15 imelo visoke titre (≥ 5 B.e./ml), 9 od 10 pa nizke titre. Pri 5 od 6 bolnikov, ki so se jim razvili zaviralci z nizkim titrom in niso prejeli ITI, je prišlo do podobnega znižanja titrov. Podatki o dolgotrajnih izidih niso na voljo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti zdravila ReFacto, pridobljene iz navzkrižne študije zdravila ReFacto in koncentrata FVIII, pridobljenega iz plazme, z uporabo preskusa s kromogenim substratom (glejte poglavje 4.2) pri 18 predhodno zdravljenih bolnikih, so navedene v spodnji preglednici.

Ocene farmakokinetičnih parametrov za zdravilo ReFacto pri predhodno zdravljenih bolnikih s hemofilijo A			
<b>farmakokinetični parameter</b>	povprečje	SD	mediana
AUC <sub>t</sub> (i.e.·h/ml)	19,9	4,9	19,9
t <sub>1/2</sub> (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
zvečanje aktivnosti (i.e./dl zvišanje FVIII:C na i.e./kg danega FVIII)	2,4	0,38	2,5

Okrajšave: AUC<sub>t</sub> = površina pod krivuljo plazemska koncentracija-čas od časa nič do zadnje merljive koncentracije; t<sub>1/2</sub> = razpolovni čas; CL = očistek; FVIII:C = aktivnost FVIII; MRT = povprečni čas prisotnosti v krvnem obtoku

V študiji, v kateri so merili aktivnost zdravil ReFacto AF in ReFacto ter aktivnost faktorja VIII v bolnikovi plazmi s preskusom s kromogenim substratom, se je zdravilo ReFacto AF izkazalo kot bioekvivalentno zdravilu ReFacto. Kvocienti geometrijskih sredin najmanjših kvadratov zdravila ReFacto AF proti zdravilu ReFacto so bili 100,6 % za zvečanje aktivnosti, 99,5 % za AUC<sub>t</sub> in 98,1 %, za AUC<sub>∞</sub> (površina pod krivuljo plazemske koncentracije od časa nič do neskončnosti). Ustrezni 90 % intervali zaupanja okrog kvocientov geometrijskih sredin najmanjših kvadratov zdravila ReFacto AF proti zdravilu ReFacto so bili znotraj bioekvivalenčnega okna med 80 % in 125 %, kar je pokazalo bioekvivalenco zdravila ReFacto AF proti zdravilu ReFacto.

V navzkrižni farmakokinetični študiji so določili farmakokinetične parametre zdravila ReFacto AF ob izhodišču in pri 25 predhodno zdravljenih bolnikih (≥ 12 let) po ponovnem dajanju zdravila ReFacto AF v obdobju 6 mesecev. Kvocienti geometrijskih sredin najmanjših kvadratov farmakokinetike po 6 mesecih proti izhodišču so bili 107 % za zvečanje aktivnosti, 100 % za AUC<sub>t</sub> in 104 %, za AUC<sub>∞</sub>. Ustrezni 90 % intervali zaupanja okrog kvocientov geometrijskih sredin najmanjših kvadratov farmakokinetike po 6 mesecih proti izhodišču za zgoraj navedene farmakokinetične parametre so bili znotraj ekvivalenčnega okna med 80 % in 125 %. To kaže, da se farmakokinetične lastnosti zdravila ReFacto AF ne spreminjajo v odvisnosti od časa.

V isti študiji, v kateri so merili jakost zdravila ReFacto AF in primerjalnega rekombinantnega faktorja VIII celotne dolžine (FLrFVIII) in aktivnost FVIII v vzorcih plazme, vseh merjenih z enakim enostopenjskim koagulacijskim preskusom v centralnem laboratoriju, so s standardnim bioekvivalenčnim pristopom pokazali, da je zdravilo ReFacto AF farmakokinetično ekvivalentno FLrFVIII pri 30 predhodno zdravljenih bolnikih (≥ 12 let).

Pri PUP so ovrednotili farmakokinetične parametre zdravila ReFacto s kromogenim preskusom. Pri teh bolnikih (n = 59; mediana starost 10 ± 8,3 meseca) je bilo povprečno zvečanje aktivnosti v tednu 0 1,5 ± 0,6 i.e./dl na i.e./kg (z razponom od 0,2 do 2,8 i.e./dl na i.e./kg); bilo je manjše kot tisto, ki so ga ugotovili pri PTP, zdravljenih z zdravilom ReFacto v tednu 0 s povprečnim zvečanjem aktivnosti 2,4 ± 0,4 i.e./dl na i.e./kg (razpon 1,1 do 3,8 i.e./dl na i.e./kg). Pri PUP je bilo povprečno zvečanje aktivnosti stabilno (5 obiskov v obdobju dveh let) in je znašalo od 1,5 do 1,8 i.e./dl na i.e./kg. Povprečni ocenjeni razpolovni čas, ocenjen s populacijskim farmakokinetičnim modelom ob uporabi podatkov 44 PUP, je bil 8,0 ± 2,2 ure.

V študiji zdravila ReFacto AF pri 19 PUP je bilo zvečanje aktivnosti na začetku študije pri 17 otrocih, starih od 28 dni do manj kot 2 leti, 1,32 ± 0,65 i.e./dl na i.e./kg, pri 2 otrocih, starih 2 do < 6 let, pa 1,7 oziroma 1,8 i.e./dl na i.e./kg. Razen v primerih, kjer so zaznali zaviralce, je bilo povprečno zvečanje aktivnosti stabilno (6 obiskov v obdobju dveh let), posamezne vrednosti pa so bile v razponu od 0 (v prisotnosti zaviralcev) do 2,7 i.e./dl na i.e./kg.

Farmakokinetični parametri zdravila ReFacto AF, ki so jih opazili po odmerku 50 i.e./kg v študiji pri 37 pediatričnih PTP, so prikazani v spodnji preglednici.

Farmakokinetični parametri faktorja VIII (povprečje ± SD) po enkratnem odmerku 50 i.e./kg pri pediatričnih PTP		
farmakokinetični parameter	število preskušancev	povprečje <sup>a</sup> ± SD
zvečanje aktivnosti, i.e./dl na i.e./kg		
stari < 6 let	17	1,7 ± 0,4
stari 6 do < 12 let	19	2,1 ± 0,8
C <sub>max</sub> , i.e./ml <sup>b</sup>	19	0,9 (45)
AUC <sub>inf</sub> , i.e.·h/ml <sup>b</sup>	14	9,9 (41)
t <sub>1/2</sub> , h <sup>b</sup>	14	9,1 ± 1,9
CL, ml/h/kg <sup>b</sup>	14	4,4 (30)
V <sub>ss</sub> , ml/kg <sup>b</sup>	14	56,4 (15)

<sup>a</sup> Geometrijska sredina (geometrijski CV%) pri vseh, z izjemo aritmetične sredine ± SD pri prirastnem zvečanju aktivnosti in t<sub>1/2</sub>.

<sup>b</sup> Samo bolniki, stari 6 do < 12 let.

Okrajšave: C<sub>max</sub> = največja opažena plazemska koncentracija; CV = koeficient variance; AUC<sub>inf</sub> = površina pod krivuljo plazemska koncentracija-čas od časa nič ekstrapolirano do neskončnosti; t<sub>1/2</sub> = končni razpolovni čas; CL = očistek; V<sub>ss</sub> = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskav kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja niso opravili.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Prašek

saharoza  
kalcijev klorid dihidrat  
L-histidin  
polisorbat 80  
natrijev klorid

#### Vehikel

natrijev klorid  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, niti z drugimi raztopinami za infundiranje.

Uporabljati smete le priloženi infuzijski sistem, ker je zaradi adsorpcije humanega koagulacijskega faktorja VIII na notranje površine nekaterih vrst infuzijske opreme možen neuspeh zdravljenja.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo smete vzeti iz hladilnika za eno samo obdobje, ki ne sme biti daljše od 3 mesecev, pri sobni temperaturi (do 25 °C). Po koncu tega obdobja hranjenja pri sobni temperaturi zdravila ne smete spraviti nazaj v hladilnik, ampak ga morate porabiti ali zavreči.

## Po rekonstituciji

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 3 ure pri temperaturah do 25 °C.

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
Zdravilo ne vsebuje konzervansa. Pripravljeno zdravilo morate porabiti takoj, najpozneje pa v 3 urah po rekonstituciji. Za druge čase shranjevanja in pogoje med uporabo je odgovoren uporabnik.

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo ne vsebuje konzervansa. Pripravljeno zdravilo morate porabiti takoj, najpozneje pa v 3 urah po rekonstituciji ali odstranitvi sivega pokrovčka. Za druge čase shranjevanja in pogoje med uporabo je odgovoren uporabnik.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e. ali 2.000 i.e. praška v 10-mililitrski viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilnim) in snemljivo zaporko (iz aluminija) in 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (butilnim), pokrovčkom (butilnim) in sterilnim rekonstitucijskim nastavkom za vialo, sterilni infuzijski sistem, alkoholni zloženci, obliž in blazinica iz gaze.

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e., 2.000 i.e. ali 3.000 i.e. liofiliziranega praška v zgornjem razdelku in 4 ml vehikla v spodnjem razdelku napolnjene injekcijske brizge (steklo tipa I) s tesniloma in zaporko iz butilne gume, bat za sestavljanje, sterilna polipropilenska zaporka z odprtini, sterilni infuzijski sistem, alkoholni zloženci, obliž in blazinica iz gaze.

Pakiranje po 1.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
Vialo liofiliziranega praška za injekcijo zdravila morate rekonstituirati s priloženim vehiklom [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida] iz napolnjene injekcijske brizge s pomočjo sterilnega rekonstitucijskega nastavka za vialo. Vialo previdno sučite, dokler se ves prašek ne raztopi. Za dodatne informacije glede rekonstitucije in dajanja zdravila, prosimo, glejte poglavje 3 navodila za uporabo.

Pripravljeno raztopino povlecite nazaj v brizgo. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna. Če raztopina vsebuje drobne delce ali je obarvana, jo morate zavreči.

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi

Liofilizirani prašek v zgornjem razdelku napolnjene injekcijske brizge morate rekonstituirati z vehiklom [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida] iz spodnjega razdelka napolnjene injekcijske brizge. Napolnjeno injekcijsko brizgo previdno sučite, dokler se ves prašek ne raztopi. Za dodatne informacije glede rekonstitucije in dajanja zdravila, prosimo, glejte poglavje 3 navodila za uporabo.

Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna. Če raztopina vsebuje drobne delce ali je obarvana, jo morate zavreči.

Priljubljena raztopina zdravila vsebuje polisorbit-80, ki dokazano poveča izluženje di-(2-etil-heksil)ftalata (DEHP) iz PVC-ja. To morate upoštevati pri pripravi in dajanju zdravila, skupaj s časom shranjevanja v vsebniku iz PVC po rekonstituciji. Pomembno je, da dosledno sledite navodilom v poglavju 6.3.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. april 1999  
Datum zadnjega podaljšanja: 15. april 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20. oktober 2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.