

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**ReFacto<sup>®</sup> AF, 250 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju**

**ReFacto<sup>®</sup> AF, 500 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju**

**ReFacto<sup>®</sup> AF, 1000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju**

**ReFacto<sup>®</sup> AF, 2000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju**

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Nakon rekonstitucije, ovaj proizvod sadrži 1,27 mmol (29 mg) natrijuma po bočici.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak: kolač bele do skoro bele boje.

Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor praktično bez čestica.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

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

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

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

### 4.2. Doziranje i način primene

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

#### Praćenje terapije

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

Kada se prate nivoi aktivnosti faktora VIII kod pacijenata tokom terapije lekom ReFacto AF, preporučuje se primena hromogenog testa. Kada se koristi *in vitro* jednostepeni test koagulacije, zasnovan na tromboplastinskom vremenu (aPTT) za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi pacijenta, na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno uticati i tip reagensa za određivanje aPTT kao i referentni standard. Takođe, mogu postojati značajne razlike između rezultata koji se dobiju jednostepenim testom koagulacije zasnovanim na aPTT i hromogenim određivanjem. Rezultati jednostepenog testa koagulacije krvi obično su 20-50% manji od rezultata testa sa hromogenim supstratom. Laboratorijski standard leka ReFacto AF može se koristiti za korekciju te neusklađenosti (videti odeljak 5.2). Ovo je posebno značajno kada dolazi do promene laboratorije i/ili reagensa koji se koriste.

#### Doziranje

Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od težine nedostatka faktora VIII, mesta i obima krvarenja kao i od kliničkog stanja pacijenta. Primenjene doze treba titrirati prema kliničkom odgovoru pacijenta. U prisustvu inhibitora mogu biti potrebne više doze ili odgovarajuća specifična terapija.

Broj primenjenih jedinica faktora VIII izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.) koje se odnose na trenutno važeći standard Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za lekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u procentima (u odnosu na normalan nivo u humanoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi). Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora VIII ekvivalentna je količini faktora VIII u jednom mililitru normalne humane plazme.

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

Na osnovu trenutnog režima terapije, osobe sa hemofilijom A treba savetovati da na putovanje ponesu odgovarajuće zalihe leka sa faktorom VIII za predviđenu terapiju. Pacijente, takođe, treba savetovati da se pre putovanja konsultuju sa lekarom.

### Terapija po potrebi

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

Potreban broj jedinica (i.j.) = telesna masa (kg) x željeno povećanje faktora VIII (% ili i.j./dL) x 0,5 (i.j./kg po i.j./dL), pri čemu 0,5 i.j./kg po i.j./dL predstavlja recipročnu *recovery* vrednost koja se generalno zapaža nakon infuzije faktorom VIII.

Količina koja će se primeniti i učestalost primene uvek treba da budu usklađene sa kliničkom efikasnošću u svakom pojedinačnom slučaju.

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

<b>Stepen hemoragije/ Vrsta hirurške intervencije</b>	<b>Potreban nivo faktora VIII (% ili i.j./dL)</b>	<b>Učestalost doziranja (sati)/ Trajanje terapije (dani)</b>
<b>Hemoragija</b>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišićima ili krvarenje u usnoj duplji	20-40	Ponavljati svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, do prestanka epizode krvarenja na koju upućuje bol ili dok ne dođe do zaceljenja.
Ekstenzivnija hemartroza, krvarenje u mišićima ili hematoma	30-60	Ponavljati infuziju svakih 12-24 sata tokom 3-4 dana ili duže, do prestanka bola i akutne onesposobljenosti.
Hemoragije opasne po život	60-100	Ponavljati infuziju na 8-24 sata do prestanka opasnosti.
<b>Hirurška intervencija</b>		
Manja hirurška intervencija, uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, dok se ne postigne zaceljenje.
Veća hirurška intervencija	80-100 (pre i nakon hirurške intervencije)	Ponavljati infuziju svakih 8-24 sata do adekvatnog zaceljenja rane, a potom nastaviti terapiju najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala između 30% do 60% (i.j./dL).

### Profilaksa

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

### Pedijatrijska populacija

Kod terapije lekom ReFacto AF mlađe dece (ispod 6 godina) može se očekivati da će biti potrebna veća doza u odnosu na onu koja se primenjuje kod odraslih osoba i starije dece (videti odeljak 5.2).

### Starija populacija

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni ispitanici od 65 godina i stariji. Uopšteno, odabir doze kod starijih pacijenata zasniva se na individualnom pristupu.

### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije ispitivana tokom kliničkih studija.

### Način primene

Intravenska primena.

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

Odgovarajuća obuka se preporučuje za osobe koje nisu zdravstveni radnici, a primenjuju ovaj lek.

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

## **4.3. Kontraindikacije**

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

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

### Sledljivost

Kako bi se pospešila sledljivost tokom primene bioloških lekova, potrebno je jasno evidentirati ime i broj serije primenjenog leka.

Pacijenti mogu da zalepe jednu od samolepljivih nalepnica koje se nalaze na bočici kako bi dokumentovali broj serije u dnevniku ili kako bi prijavili neželjene reakcije.

### Preosetljivost

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

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

## Inhibitori

Stvaranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u lečenju pacijenata sa hemofilijom A. Ovi inhibitori su obično imunoglobulini IgG koji deluju protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, a izražavaju se u Bethesda jedinicama (BU) po mililitru (mL) plazme uz primenu modifikovanog testa. Rizik od razvoja inhibitora povezan je sa stepenom težine bolesti, kao i sa izloženošću faktoru VIII, a najveći je tokom prvih 50 dana izloženosti i nastavlja se i nakon toga iako je rizik povremen.

Klinički značaj razvoja inhibitora zavisi od titra inhibitora. Manji rizik za nedovoljan klinički odgovor predstavljaju inhibitori sa malim titrom, nego inhibitori sa velikim titrom.

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

## Izveštaji o izostanku efekta

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

## Kardiovaskularni događaji

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

## Komplikacije u vezi sa procedurom kateterizacije

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

## Sadržaj natrijuma

Nakon rekonstitucije ovaj lek sadrži 1,27 mmol (29 mg) natrijuma po bočici, što odgovara 1,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrijuma prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za odrasle. U zavisnosti od telesne mase pacijenta i doziranja leka ReFacto AF, pacijenti mogu da prime više bočica ovog leka. Ovo treba uzeti u obzir prilikom primene leka kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

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

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

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

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

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

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

Razvoj neutrališućih antitela (inhibitora) može se dogoditi kod pacijenata sa hemofilijom A, lečenih lekovima sa faktorom koagulacije krvi VIII, uključujući lek ReFacto AF. Ukoliko se takvi inhibitori pojave, stanje se može manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje pacijentima da se obrate specijalizovanom centru za lečenje hemofilije.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela prikazana ispod je u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa. Učestalost je procenjena u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). U tabeli su prikazane neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama sa lekovima ReFacto ili ReFacto AF. Učestalost je definisana na osnovu pojave neželjenih događaja bilo kog uzroka u objedinjenim kliničkim studijama u kojima je učestvovalo 765 pacijenata).

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

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Veoma često <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Često <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Povremeno <math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math></b>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Inhibicija faktora VIII (kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni)*		Inhibicija faktora VIII (kod prethodno lečenih pacijenata)*
Poremećaji imunskog sistema			Anafilaktična reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjenje apetita	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica	Periferna neuropatija, somnolencija, disgeuzija
Kardiološki poremećaji			Angina pectoris, tahikardija, palpitacije
Vaskularni poremećaji		Hemoragija, hematom	Hipotenzija, tromboflebitis, naleti crvenila
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj		Dispneja

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

\* Frekvencija je bazirana na studijama sa svim lekovima koji sadrže faktor VIII koje su uključivale pacijente sa ozbiljnom hemofilijom A

#### Pedijatrijska populacija

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

Bezbednost leka ReFacto AF procenjena je u studijama koje su uključivale prethodno lečene odrasle pacijente i prethodno lečenu decu i adolescente (n=18, uzrasta 12-16 godina u kliničkoj studiji, i n=49, uzrasta 7-16 godina u pratećoj studiji) sa tendencijom veće učestalosti neželjenih reakcija kod dece uzrasta od 7-16 godina nego kod odraslih. Dodatno iskustvo o bezbednosti primene kod dece dobijeno je iz studija koje su obuhvatale prethodno lečene pacijente (n=18, uzrasta <6 godina i n=19, uzrasta 6 do <12 godina) i pacijente koji nisu prethodno lečeni (n=23, uzrasta <6 godina) što podržava sigurnosni profil sličan onom kod odraslih pacijenata.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

#### **4.9. Predoziranje**

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

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antihemoragici: faktor VIII koagulacije krvi

**ATC šifra:** B02BD02

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

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

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

#### Klinička efikasnost

Podaci iz studija sa lekom ReFacto AF kod dece mlađe od 12 godina prikazani su u tabeli ispod i odnose se na prethodno lečene pacijente (engl. *previously treated patients*, PTPs) i pacijente koji prethodno nisu lečeni (engl. *previously untreated patients*, PUPs).

Podaci o upotrebi i efikasnosti u pedijatrijskoj populaciji

	<b>PTPs &lt;6 godina</b>	<b>PTPs 6 do &lt;12 godina</b>	<b>PUPs &lt;6 godina</b>
Doza prema težini (i.j./kg) po profilaktičkoj infuziji <sup>a</sup> medijana (minimum, maksimum)	N=14 36 i.j./kg (28; 51)	N=13 32 i.j./kg (21; 49)	N=22 46 i.j./kg (17;161)
Ukupni ABR za sve ispitanike <sup>b</sup> medijana (minimum, maksimum)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Ukupni ABR za ispitanike koji su na početku prijavili da prate režim lečenja prema potrebi <sup>c</sup> medijana (minimum, maksimum)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Ukupni ABR za ispitanike koji su na početku prijavili da prate profilaktički režim lečenja <sup>c</sup> medijana (minimum, maksimum)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Doza prema težini (IU/kg) po epizodi krvarenja za lečenje krvarenja medijana (minimum, maksimum)	N=13 35 i.j./kg (28; 86)	N=14 33 i.j./kg (17; 229)	N=21 55 i.j./kg (11; 221)
% krvarenja koja su uspešno lečena sa ≤ 2 infuzije	98,7%	98,8%	96,7%



<sup>a</sup> Doza i učestalost doziranja leka ReFacto AF prepisivanog u toku studije su bili odluka israživača na osnovu lokalnog standardnog lečenja.

<sup>b</sup> Ispitanici u studiji pacijenata koji nisu prethodno lečeni nisu morali da se pridržavaju regularnog kontinuiranog profilaktičkog lečenja; ipak, osim jednog ispitanika (koji je lečen samo prema potrebi), većina ispitanika je redovno primala profilaktičke infuzije. Nekoliko njih je počelo sa infuzijama prema potrebi, ali su prešli na profilaktičko lečenje u toku učestvovanja u studiji, a neki su samo povremeno primali profilaktičke infuzije.

<sup>c</sup> Ispitanici u studiji pacijenata koji su prethodno lečeni prijavili su na početku modalitet svog lečenja faktorom VIII (profilaktičkog ili prema potrebi) i nisu morali da održavaju taj modalitet kao uslov za učestvovanje u studiji. Doza i učestalost doziranja leka ReFacto AF prepisivanog u toku studije su bili odluka israživača na osnovu lokalnog standardnog lečenja.

Skraćenice: ABR = godišnja stopa krvarenja (engl. *annualised bleeding rate*)

Važno je napomenuti da godišnja stopa krvarenja (ABR) nije uporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih studija.

## Indukcija imunske tolerancije

Podaci o indukciji imunske tolerancije (ITI) prikupljeni su od pacijenata sa hemofilijom A kod kojih su se razvili inhibitori na faktor VIII. U sklopu pivotalnog ispitivanja leka ReFacto kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni analizirani su podaci o indukciji imunske tolerancije kod 25 pacijenata (15 sa velikim titrom i 10 sa malim titrom). Od tih 25 pacijenata, kod 20 je zabeleženo smanjenje titra inhibitora na < 0,6 BU/mL, a od toga je na početku njih 11 od 15 imalo veliki titar ( $\geq 5$  BU/mL) i 9 od 10 mali titar. Od 6 pacijenata kod kojih se razvio mali titar inhibitora, ali koji nisu primili ITI, 5 pacijenata je imalo slično smanjenje titra. Podaci o dugoročnom ishodu nisu dostupni.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

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

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

Skraćenice: PIK<sub>t</sub> = površina ispod krive odnosa koncentracije i vremena od nule do poslednje merljive koncentracije; t<sub>1/2</sub> = poluvreme eliminacije; CL = klirens; FVIII:C = aktivnost faktora VIII, SVZ = srednje vreme zadržavanja.

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

U unakrsnom farmakokinetičkom ispitivanju farmakokinetički parametri za lek ReFacto AF utvrđeni su na početku i praćeni kod 25 prethodno lečenih pacijenata ( $\geq 12$  godina) nakon ponovljene primene leka ReFacto

AF tokom šest meseci. Koeficijenti najmanjih kvadrata farmakokinetičkih parametara nakon 6 meseci u odnosu na početak iznosili su 107% za *recovery*, 100% za  $PIK_t$  i 104% za  $PIK_{\infty}$ . Odgovarajući intervali pouzdanosti od 90% koeficijenata gore spomenutih farmakokinetičkih parametara nakon 6 meseci u odnosu na početak bili su u okviru vrednosti bioekvivalentnosti od 80% do 125%. Ovo pokazuje da nema promena u farmakokinetičkim svojstvima leka ReFacto AF koji zavise od vremena.

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

Kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni farmakokinetički parametri leka ReFacto procenjeni su hromogenim testom. Ti pacijenti ( $n=59$ , prosečna starost  $10 \pm 8,3$  meseci) su imali prosečno *recovery* povećanje u nultoj nedelji od  $1,5 \pm 0,6$  i.j./dL po i.j./kg (raspon od 0,2 do 2,8 i.j./dL po i.j./kg), što je bilo manje od vrednosti dobijenih kod prethodno lečenih pacijenata koji su primali lek ReFacto u nultoj nedelji kod kojih je prosečan *recovery* iznosio  $2,4 \pm 0,4$  i.j./dL po i.j./kg (raspon od 1,1 do 3,8 i.j./dL po i.j./kg). Kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni prosečno *recovery* povećanje bilo je tokom vremena stabilno (5 poseta tokom 2-godišnjeg perioda) i kretalo se u rasponu od 1,5 do 1,8 i.j./dL po i.j./kg. Na osnovu populacionog farmakokinetičkog modela primenjenog na podacima dobijenim kod 44 pacijenta koji nisu prethodno lečeni, procenjeno je prosečno poluvreme eliminacije od  $8,0 \pm 2,2$  sata.

U studiji sa lekom ReFacto AF sprovedenoj na 19 pacijenata koji nisu prethodno lečeni *recovery* na početku je kod 17-oro dece starosti od 28 dana do manje od 2 godine bio  $1,32 \pm 0,65$  i.j./dL po i.j./kg i kod dvoje dece starosti 2 do <6 godina bio 1,7 i 1,8 i.j./dL po i.j./kg. Osim u slučajevima kada su identifikovani inhibitori, srednja *recovery* vrednost je bila stabilna tokom vremena (6 poseta tokom dvogodišnjeg perioda) i individualne vrednosti opsega od 0 (u prisustvu inhibitora) do 2,7 i.j./dL po i.j./kg.

U studiji sa lekom ReFacto AF sprovedenoj na 37 prethodno lečenih pedijatrijskih pacijenata, farmakokinetički parametri leka ReFacto AF koji su zabeleženi nakon doze od 50 i.j./kg su prikazani u narednoj tabeli.

Srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija farmakokinetičkih parametara faktora VIII nakon jedne doze od 50 i.j./kg kod pedijatrijskih pacijenata koji su prethodno lečeni		
Farmakokinetički parametar	Broj ispitanika	Srednja vrednost <sup>a</sup> $\pm$ standardna devijacija
<i>Recovery</i> , i.j./dL po i.j./kg		
starost: <6 godina	17	$1,7 \pm 0,4$
starost: 6 do <12 godina	19	$2,1 \pm 0,8$
$C_{max}$ , i.j./mL <sup>b</sup>	19	0,9 (45)
$PIK_{inf}$ , i.j.·h/mL <sup>b</sup>	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$ , h <sup>b</sup>	14	$9,1 \pm 1,9$
CL, mL/h/kg <sup>b</sup>	14	4,4 (30)
$V_{ss}$ , mL/kg <sup>b</sup>	14	56,4 (15)

<sup>a</sup> Geometrijska srednja vrednost (geometrijski CV%) za sve, osim za inkrementalni *recovery* i  $t_{1/2}$  gde je aritmetička srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija.

<sup>b</sup> Samo pacijenti starosti 6 do <12 godina.

Skraćenice:  $C_{max}$  = maksimalna zabeležena plazma koncentracija; CV = koeficijent varijacije;  $PIK_{inf}$  = površina ispod krive plazma koncentracije – vremenski profil od nulte tačke ekstrapolisano do beskonačnog vremena;  $t_{1/2}$  = krajnje poluvreme; CL = klirens;  $V_{ss}$  = volumen distribucije u stanju ravnoteže.

### 5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

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

Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Prašak

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

#### Rastvarač

Natrijum-hlorid  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

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

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

### **6.3. Rok upotrebe**

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

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

#### Nakon rekonstitucije

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

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

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog rastvora, videti odeljak 6.3.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

### Unutrašnje pakovanje:

#### *Bočica sa praškom:*

Bočica od stakla hidrolitičke otpornosti tipa I (10 mL) sa čepom od sive hlorobutil gume (silikonizovane) i aluminijumskom kapicom sa sigurnosnim plastičnim (polipropilenskim) poklopcem.

#### *Napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem:*

Napunjeni injekcioni špric od stakla hidrolitičke otpornosti tipa I (4 mL) sa čepom klipa od sive bromobutil gume i poklopcem za iglu od sive bromobutil gume.

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

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

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

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

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

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

## 7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O., Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

## 8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

ReFacto AF, 250 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-01965-20-001

ReFacto AF, 500 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-01966-20-001

ReFacto AF, 1000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-01967-20-001

ReFacto AF, 2000 i.j./4 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-01969-20-001

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

Datum prve dozvole:

18.11.2010.

Datum poslednje obnove dozvole:

10.05.2021.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2021.