

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ReFacto AF 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.
ReFacto AF 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
ReFacto AF 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
ReFacto AF 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
ReFacto AF 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ReFacto AF 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ReFacto AF 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ReFacto AF 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ReFacto AF 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ReFacto AF 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικά 250 IU* moroctocog alfa**.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 62,5 IU moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικά 500 IU* moroctocog alfa**.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 125 IU moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικά 1000 IU* moroctocog alfa**.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 250 IU moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικά 2000 IU* moroctocog alfa**.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 500 IU moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει ονομαστικά 250 IU* moroctocog alfa**.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 62,5 IU moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει ονομαστικά 500 IU* moroctocog alfa**.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 125 IU moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει ονομαστικά 1000 IU* moroctocog alfa**.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 250 IU moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει ονομαστικά 2000 IU* moroctocog alfa**.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 500 IU moroctocog alfa.

ReFacto AF 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει ονομαστικά 3000 IU* moroctocog alfa**.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 750 IU moroctocog alfa.

* Η δραστηριότητα (Διεθνείς Μονάδες) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τη χρωμογονική μέθοδο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Η ειδική δραστηριότητα του ReFacto AF είναι 7.600-13.800 IU/mg

πρωτεΐνης.

****Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (INN = moroctocog alfa) παράγεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA σε κυτταρική σειρά ωοθήκης κινέζικου ινδικού χοιριδίου. Το moroctocog alfa είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που έχει 1.438 αμινοξέα με μία ακολουθία συγκρίσιμη με τη μορφή 90 + 80 kDa του παράγοντα VIII (δηλ., με διαγραφή της B-περιοχής) και παρόμοιες μετά-μεταφραστικές τροποποιήσεις με εκείνες του προερχόμενου από το πλάσμα μορίου.**

Η παραγωγική διαδικασία για το ReFacto τροποποιήθηκε ώστε να ελαχιστοποιεί την παρουσία οποιασδήποτε εξωγενούς πρωτεΐνης ανθρώπινης ή ζωϊκής προέλευσης στη διαδικασία της κυτταρικής καλλιέργειας, του καθαρισμού ή της τελικής σύνθεσης, και ταυτόχρονα η επινοηθείσα ονομασία άλλαξε σε ReFacto AF.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Μετά την ανασύσταση, 1,27 mmol (29 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο ή προγεμισμένη σύριγγα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις/υπό συμπαγή μορφή.

Διαυγής, άχρωμος διαλύτης

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Λευκή έως υπόλευκη κόνις/υπό συμπαγή μορφή στο άνω διαμέρισμα της προγεμισμένης σύριγγας

Διαυγής, άχρωμος διαλύτης στο κάτω διαμέρισμα της προγεμισμένης σύριγγας

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία και προφύλαξη της αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII).

Το ReFacto AF είναι κατάλληλο για χρήση σε ενήλικες και παιδιά όλων των ηλικιών, συμπεριλαμβανομένων και των νεογνών.

Το ReFacto AF δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται για τη νόσο von Willebrand.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού στη θεραπεία της αιμορροφιλίας Α.

Παρακολούθηση της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να καθορίζονται κατάλληλα τα επίπεδα του παράγοντα VIII ώστε να ρυθμίζεται η δόση και η συχνότητα των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων. Η απόκριση

του κάθε ασθενούς στον παράγοντα VIII μπορεί να ποικίλλει, επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημίσειας ζωής και ανακτήσεις. Η δόση που βασίζεται στο σωματικό βάρος μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή σε λιποβαρείς ή υπέρβαρους ασθενείς. Ιδίως στην περίπτωση μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης με προσδιορισμό της πηκτικότητας (δραστικότητα του παράγοντα πλάσματος VIII).

Κατά την παρακολούθηση των δραστικών επιπέδων του παράγοντα VIII των ασθενών στη διάρκεια της θεραπείας με ReFacto AF, συστήνεται η χρήση της χρωμογονικής μεθόδου. Κατά τη χρήση δοκιμασίας πήξεως μίας φάσης που βασίζεται στον *in vitro* χρόνο θρομβοπλαστίνης (aPTT) για τον προσδιορισμό της δραστικότητας του παράγοντα VIII σε δείγματα αίματος ασθενών, τα αποτελέσματα για τη δραστικότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά τόσο από τον τύπο του αντιδραστηρίου aPTT όσο και από το πρότυπο αναφοράς που χρησιμοποιείται στη δοκιμασία. Επίσης, μπορεί να υπάρχουν σημαντικές ασυμφωνίες μεταξύ των αποτελεσμάτων που λαμβάνονται μέσω της δοκιμασίας πήξεως μίας φάσης που βασίζεται στον aPTT και της χρωμογονικής μεθόδου. Τυπικά, τα αποτελέσματα της δοκιμασίας πήξεως μίας φάσης είναι 20-50% χαμηλότερα από αυτά της χρωμογονικής μεθόδου. Το εργαστηριακό πρότυπο του ReFacto AF μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διόρθωση αυτής της ανακολουθίας (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό έχει σημασία ιδιαίτερα κατά την αλλαγή εργαστηρίου ή/και χρησιμοποιούμενων αντιδραστηρίων.

Δοσολογία

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από τη βαρύτητα της ανεπάρκειας του παράγοντα VIII, τη θέση και την έκταση της αιμορραγίας και την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Οι χορηγούμενες δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται στην κλινική απόκριση του ασθενούς. Εάν υπάρχει αναστολέας, μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες δόσεις ή κατάλληλη ειδική θεραπεία.

Ο αριθμός των χορηγούμενων μονάδων του παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), σύμφωνα με τα τρέχοντα πρότυπα του WHO για τα προϊόντα με παράγοντα VIII. Η δραστικότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ποσοστιαία (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) είτε σε IU (σύμφωνα με Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα). Δραστικότητα μίας IU του παράγοντα VIII ισοδυναμεί με την ποσότητα του παράγοντα VIII σε ένα mL φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

Για ένα άλλο προϊόν moroctocog alfa εγκεκριμένο για χρήση εκτός Ευρώπης έχει προσδιοριστεί διαφορετική ισχύς παρασκευής, η οποία έχει βαθμονομηθεί σύμφωνα με το WHO International Standard, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο πήξεως μίας φάσης· αυτό το προϊόν ταυτοποιείται με το εμπορικό όνομα XYNTHA. Λόγω της διαφοράς στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της ισχύος προϊόντος του XYNTHA και του ReFacto AF, 1 IU του προϊόντος XYNTHA (βαθμονομημένη μέθοδος μίας φάσης) είναι κατά προσέγγιση ισότιμη με 1,38 IU του προϊόντος ReFacto AF (βαθμονομημένη χρωμογονική μέθοδος). Εάν σε έναν ασθενή που έλαβε κανονικά θεραπεία με XYNTHA συνταγογραφηθεί ReFacto AF, ο θεράπων ιατρός μπορεί να λάβει υπόψη του προσαρμογή των συστάσεων δοσολογίας βάσει των τιμών ανάκτησης του παράγοντα VIII.

Βάσει της τρέχουσας θεραπευτικής αγωγής, στα άτομα με αιμορροφιλία Α θα πρέπει να συνιστάται να μεταφέρουν ικανοποιητική ποσότητα προϊόντος του παράγοντα VIII για την αναμενόμενη θεραπεία, όταν ταξιδεύουν. Στους ασθενείς θα πρέπει να συνιστάται να συμβουλευονται τον γιατρό τους πριν ταξιδέψουν.

Κατ'επίκληση θεραπεία

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 IU παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστικότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα κατά 2 IU/dl. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

Απαιτούμενες μονάδες (IU) = βάρος σώματος (kg) x επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (% ή IU/dl) x 0,5 (IU/kg ανά IU/dl), όπου 0,5 IU/kg ανά IU/dl αντιπροσωπεύει το αντίστροφο της ανάκτησης που

παρατηρείται γενικά μετά από εγχύσεις παράγοντα VIII.

Η χορηγούμενη ποσότητα και η συχνότητα χορήγησης θα πρέπει πάντα να προσανατολίζονται προς την κλινική αποτελεσματικότητα κάθε μεμονωμένης περίπτωσης.

Στην περίπτωση των ακόλουθων περιστατικών αιμορραγίας, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δεν θα πρέπει να ελαττωθεί πέρα των καθορισμένων επιπέδων πλάσματος (σε % του φυσιολογικού ή σε IU/dl) στην αντίστοιχη περίοδο. Ο παρακάτω πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τον προσδιορισμό της δόσης σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργικές επεμβάσεις:

Βαθμός αιμορραγίας/ Τύπος χειρουργικής επέμβασης	Απαιτούμενο επίπεδο του παράγοντα VIII (% ή IU/dl)	Συχνότητα των δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια της θεραπείας (ημέρες)
Αιμορραγία		
Πρώιμο αίμαρthro, αιμορραγία από τους μύες ή από το στόμα	20-40	Επανάληψη κάθε 12-24 ώρες. Τουλάχιστον μία ημέρα μέχρι αποδρομής του αιμορραγικού επεισοδίου με γνώμονα τον πόνο ή μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.
Πιο εκτενές αίμαρthro, αιμορραγία από τους μύες ή αιμάτωμα	30-60	Επαναλαμβάνεται η έγχυση κάθε 12-24 ώρες επί 3-4 ημέρες ή παραπάνω μέχρι να σταματήσει ο πόνος και να αποφευχθεί οξεία αναπηρία.
Αιμορραγίες απειλητικές για τη ζωή	60-100	Επαναλαμβάνεται η έγχυση κάθε 8- 24 ώρες ώσπου να εκλείψει ο κίνδυνος
Εγχείρηση		
Μικρή εγχείρηση συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής οδόντος	30-60	Κάθε 24 ώρες, τουλάχιστον για 1 ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση
Μεγάλη εγχείρηση	80-100 (προ- και μετεγχειρητικά)	Επαναλαμβάνεται η έγχυση κάθε 8-24 ώρες μέχρι επαρκούς επούλωσης του τραύματος, και κατόπιν θεραπεία επί άλλες 7 τουλάχιστον ημέρες ώστε να διατηρηθεί η δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε επίπεδα 30%- 60% (IU/dl)

Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη κατά της αιμορραγίας σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος με μεσοδιαστήματα 2 έως 3 ημερών. Σε μερικές περιπτώσεις, κυρίως σε νεώτερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν μικρότερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων ή μεγαλύτερες δόσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ανάγκη για μία αυξημένη δόση συγκριτικά με αυτήν που χορηγήθηκε σε ενήλικες και μεγαλύτερα παιδιά πρέπει να προβλέπεται όταν νεώτερα σε ηλικία παιδιά (ηλικίας κάτω των 6 ετών) λαμβάνουν θεραπεία με ReFacto AF (βλ. παράγραφο 5.2).

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Οι κλινικές μελέτες δεν περιελάμβαναν άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Γενικά, η επιλογή της δόσης για ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να εξατομικεύεται.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το ReFacto AF χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα αρκετών λεπτών μετά από ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης σκόνης για ενέσιμο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) (παρέχεται με τη συσκευασία). Ο ρυθμός χορήγησης πρέπει να προσδιορίζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς.

Κατάλληλη εκπαίδευση συνιστάται για μη-επαγγελματίες υγείας που χορηγούν το προϊόν.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γνωστή αλλεργική αντίδραση σε πρωτεΐνη ινδικού χοιριδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οι ασθενείς μπορούν να επικολλήσουν μία από τις αυτοκόλλητες ετικέτες που βρίσκονται στο φιαλίδιο ή στην προγεμισμένη σύριγγα ώστε να πιστοποιούν τον αριθμό παρτίδας στο ημερολόγιο τους ή για την αναφορά τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου έχουν παρατηρηθεί με το ReFacto AF. Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ίχνη πρωτεϊνών ινδικού χοιριδίου. Αν παρουσιαστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα σημεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, στα οποία περιλαμβάνονται ο κνησμός, η γενικευμένη κνίδωση, το αίσθημα σύσφιγξης του θώρακα, ο συριγμός, η υπόταση και η αναφυλαξία.

Σε περίπτωση καταπληξίας, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η συνήθης ιατρική θεραπεία για την καταπληξία.

Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) έναντι του παράγοντα VIII, είναι γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως ανοσοσφαιρίνες IgG που κατευθύνονται εναντίον της προ-πηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII και που εκφράζονται ποσοτικά σε Μονάδες Bethesda (BU) ανά ml πλάσματος, με τη χρήση του τροποποιημένου προσδιορισμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την έκθεση στον παράγοντα VIII, όπου ο κίνδυνος είναι υψηλότερος μέσα στις πρώτες 50 ημέρες έκθεσης, αλλά συνεχίζει να υπάρχει εφ' όρου ζωής μολονότι ο κίνδυνος είναι όχι συχνός .

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αναστολέων θα εξαρτηθεί από τον τίτλο του αναστολέα, με τους αναστολείς χαμηλού τίτλου να συνιστούν χαμηλότερο κίνδυνο για ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση από τους αναστολείς υψηλού τίτλου.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν παράγοντα πήξης VIII πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων με κατάλληλες κλινικές παρατηρήσεις και εργαστηριακές δοκιμασίες. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με χορήγηση της κατάλληλης δόσης, πρέπει να γίνει μια δοκιμασία ώστε να προσδιοριστεί εάν υπάρχει ένας αναστολέας του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών θα πρέπει να καθοδηγείται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην φροντίδα της αιμορροφιλίας και σε αναστολείς του παράγοντα VIII.

Αναφορές έλλειψης αποτελεσματικότητας

Αναφορές έλλειψης αποτελεσματικότητας, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία προφύλαξης, έχουν ληφθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του ReFacto στην αγορά. Η αναφερόμενη έλλειψη αποτελεσματικότητας του ReFacto έχει περιγραφεί ως αιμορραγία σε προσδιορισμένες αρθρώσεις στόχους, ως αιμορραγία επιπρόσθετων αρθρώσεων ή ως υποκειμενικό αίσθημα του ασθενή της εμφάνισης νέας αιμορραγίας. Όταν συνταγογραφείται ReFacto AF είναι σημαντικό να γίνεται εξατομικευμένη τιτλοποίηση και να παρακολουθούνται τα επίπεδα του παράγοντα στον κάθε ασθενή, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται επαρκής θεραπευτική ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιαγγειακά συμβάντα

Σε ασθενείς με υπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η θεραπεία υποκατάστασης με παράγοντα VIII μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σχετιζόμενες με τον καθετήρα επιπλοκές

Εάν απαιτείται συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος των σχετιζόμενων με τη CVAD επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών λοιμώξεων, της βακτηριαιμίας και της θρόμβωσης στη θέση του καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.8).

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Μετά την ανασύσταση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,27 mmol (29 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο ή προγεμισμένη σύριγγα, που ισοδυναμεί με 1,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης (RDI) 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα. Ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς και τη δοσολογία του ReFacto AF, οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν πολλαπλά φιαλίδια ή προγεμισμένες σύριγγες. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ο ασθενής ακολουθεί δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις προϊόντων ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τον παράγοντα VIII, συνεπώς, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα. Λόγω της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας A στις γυναίκες, δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του παράγοντα VIII κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Επομένως, ο παράγοντας VIII θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό, μόνο αν υπάρχει σαφής ένδειξη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ReFacto AF δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες ενδέχεται να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, καύσο και νυγμό στη θέση της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνησμό, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, αίσθημα σύσφιγξης του θώρακα, αιμωδία, έμετο και συριγμό) έχουν παρατηρηθεί σπανίως με το ReFacto και, ενδέχεται σε ορισμένες περιπτώσεις, να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία, συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ReFacto AF μπορεί να περιέχει ποσότητα ίχνους πρωτεΐνης ινδικού χοιριδίου. Πολύ σπάνια, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντισωμάτων στην πρωτεΐνη του ινδικού χοιριδίου, αλλά δεν υπήρξαν κλινικά επακόλουθα. Σε μια μελέτη του ReFacto, δώδεκα από τους 113 (18%) ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (Previously Treated Patients, PTPs) εμφάνισαν αύξηση στον τίτλο του αντι-CHO αντισώματος, χωρίς καμία εμφανή κλινική επίδραση.

Μπορεί να εμφανιστεί ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) σε ασθενείς με αιμορροφιλία A που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγοντα VIII, συμπεριλαμβανομένου του ReFacto AF. Εάν εμφανιστούν αυτού του τύπου οι αναστολές η κατάσταση μπορεί να εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ένα ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των οργανικών συστημάτων κατά MedDRA (κατηγορία οργανικού συστήματος και επίπεδο προτιμώμενου όρου). Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Ο πίνακας παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές με το ReFacto ή το ReFacto AF. Οι συχνότητες βασίζονται στα ανεπιθύμητα συμβάντα, οποιασδήποτε αιτιολογίας, που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία σε ομαδοποιημένες κλινικές δοκιμές με 765 ασθενείς.

Στην κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναστολή του παράγοντα VIII (PUPs)*		Αναστολή του παράγοντα VIII (PTPs)*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Περιφερική νευροπάθεια, υπνηλία, δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές			Στηθάγχη, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές		Αιμορραγία, αιμάτωμα	Υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα, έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός	Υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Ρίγη, αντίδραση στο σημείο του καθετήρα	Εξασθένιση, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, άλγος στο σημείο της ένεσης, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις		Θετική εξέταση αντισωμάτων, θετική εξέταση αντισωμάτων αντι-VIII	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

* Η συχνότητα βασίζεται σε μελέτες με όλα τα προϊόντα παράγοντα VIII οι οποίες περιλάμβαναν ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α. PTPs = ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, PUPs = ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ένα περιστατικό κύστης σε έναν ασθενή 11 ετών και ένα περιστατικό που περιγράφεται ως σύγχυση σε έναν ασθενή 13 ετών έχουν αναφερθεί ως πιθανώς σχετιζόμενα με τη θεραπεία με ReFacto AF.

Η ασφάλεια του ReFacto AF αξιολογήθηκε σε μελέτες οι οποίες συμπεριέλαβαν τόσο ενήλικες που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία όσο και παιδιά και εφήβους που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (n = 18, ηλικίας 12-16 ετών σε μία μελέτη και n = 49, ηλικίας 7-16 ετών σε μια υποστηρικτική μελέτη), με μια τάση για υψηλότερες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά ηλικίας 7-16 ετών, σε σύγκριση με τους ενήλικες. Έχει συλλεχθεί πρόσθετη εμπειρία για την ασφάλεια σε παιδιά, μέσω μελετών που συμπεριέλαβαν τόσο ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (n = 18, ηλικίας < 6 ετών και n = 19, ηλικίας 6 έως < 12 ετών) και ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (n = 23, ηλικίας < 6 ετών), η οποία υποστηρίζει ένα προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα υπερδοσολογίας με τα προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικός παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02BD02

Το ReFacto AF περιέχει ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII (moroctocog alfa) με διεγραμμένη τη B-περιοχή. Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος περίπου 170.000 Da που αποτελείται από 1.438 αμινοξέα. Το ReFacto AF έχει λειτουργικά χαρακτηριστικά συγκρίσιμα με εκείνα του ενδογενούς παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII είναι κατά πολύ μειωμένη σε ασθενείς με αιμορροφιλία A, και κατά συνέπεια, είναι απαραίτητη η θεραπεία αντικατάστασης.

Όταν ο παράγοντας VIII εγχύεται σε αιμορροφιλικό ασθενή, συνδέεται με τον παράγοντα von Willebrand που βρίσκεται στην κυκλοφορία του ασθενή.

Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συμπαράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει στη συνέχεια το ινωδογόνο σε ινώδες και σχηματίζεται θρόμβος. Η αιμορροφιλία A είναι μια κληρονομική,

φυλοσύνδετη, διαταραχή στην πήξη του αίματος, λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει σαν αποτέλεσμα την ακατάσχετη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή σε εσωτερικά όργανα, είτε αυθόρμητα ή ως αποτέλεσμα τυχαίου τραύματος ή χειρουργικού τραύματος. Με θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα αυξάνονται κι έτσι επιτρέπουν μια προσωρινή διόρθωση της ανεπάρκειας του παράγοντα VIII και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα σχετίζονται με δεδομένα από PUP και PTP από τις μελέτες του ReFacto AF σε ασθενείς ηλικίας <12 ετών.

Αποτελέσματα κατανάλωσης και αποτελεσματικότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό

	PTPs <6 ετών	PTPs 6 έως <12 ετών	PUPs <6 ετών
Δόση βάσει βάρους (IU/kg) ανά έγχυση προφύλαξης ^α διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	N=14 36 IU/kg (28, 51)	N=13 32 IU/kg (21, 49)	N=22 46 IU/kg (17,161)
Συνολικό ABR όλων των ασθενών ^β διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	--	--	N=23 3,17 (0,0, 39,5)
Συνολικό ABR ασθενών που υπέβαλλαν αναφορά μετά από θεραπευτική αγωγή κατ' επίκληση κατά την ημέρα έναρξης ^γ διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	N=5 41,47 (1,6, 50,6)	N=9 25,22 (0,0, 46,6)	--
Συνολικό ABR ασθενών που υπέβαλλαν αναφορά μετά από θεραπευτική αγωγή προφύλαξης κατά την ημέρα έναρξης ^γ διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	N=13 1,99 (0,0, 11,2)	N=9 5,55 (0,0, 13,0)	--
Δόση βάσει βάρους (IU/kg) ανά αιμορραγικό επεισόδιο για αντιμετώπιση αιμορραγίας διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	N=13 35 IU/kg (28, 86)	N=14 33 IU/kg (17, 229)	N=21 55 IU/kg (11, 221)
% αιμορραγιών που αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία με ≤ 2 εγχύσεις	98,7%	98,8%	96,7%

^α Η δόση και η συχνότητα του ReFacto AF που συνταγογραφήθηκαν καθόλη της διάρκεια της μελέτης επαφίονταν στην κρίση του ερευνητή, σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο φροντίδας.

^β Οι ασθενείς στη μελέτη PUP δεν ήταν υποχρεωτικό να ακολουθήσουν τακτική, συνεχή θεραπεία προφύλαξης. Ωστόσο, με εξαίρεση έναν ασθενή (με μόνο κατ' επίκληση (OD) θεραπεία), η πλειονότητα των ασθενών λάμβανε τακτικές εγχύσεις προφύλαξης. Αρκετοί ξεκίνησαν με OD εγχύσεις, αλλά μετέβησαν σε θεραπεία προφύλαξης κατά τη διάρκεια της συμμετοχής τους, ενώ ορισμένοι λάμβαναν μόνο σποραδικές εγχύσεις προφύλαξης.

^γ Οι ασθενείς στη μελέτη PTP ανέφεραν τη μέθοδο θεραπείας FVIII που χρησιμοποιούσαν (προφύλαξη ή κατ' επίκληση) κατά την ημέρα έναρξης και δεν απαιτούνταν να διατηρήσουν αυτήν τη μέθοδο ως προϋπόθεση για συμμετοχή στη μελέτη. Η δόση και η συχνότητα του ReFacto AF που συνταγογραφήθηκαν καθόλη της διάρκεια της μελέτης επαφίονταν στην κρίση του ερευνητή, σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο φροντίδας.

Συντμήσεις: ABR = ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγιών

Είναι αξιοσημείωτο ότι το ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγιών (ABR) δεν είναι συγκρίσιμο μεταξύ των διαφορετικών συμπυκνωμάτων του παράγοντα και μεταξύ των διαφορετικών κλινικών μελετών.

Επαγωγή Ανοσολογικής Ανοχής

Έχουν συλλεχθεί δεδομένα επαγωγής της ανοσολογικής ανοχής σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν αναπτύξει αναστολές στον παράγοντα VIII. Ως μέρος κεντρικής μελέτης με το ReFacto σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, αξιολογήθηκαν δεδομένα επαγωγής της ανοσολογικής ανοχής από 25 ασθενείς (15 με υψηλούς τίτλους, 10 με χαμηλούς τίτλους). Από αυτούς τους 25 ασθενείς, οι 20 είχαν παρουσιάσει μείωση στους τίτλους των αναστολέων σε $< 0,6$ BU/mL, εκ των οποίων αρχικά οι 11 από τους 15 είχαν υψηλούς τίτλους (≥ 5 BU/mL) και οι 9 από τους 10 είχαν χαμηλούς τίτλους. Από τους 6 ασθενείς που ανέπτυξαν χαμηλούς τίτλους αναστολέων, αλλά δεν υποβλήθηκαν σε επαγωγή ανοσολογικής ανοχής, οι 5 είχαν παρόμοιες μειώσεις των τίτλων. Δεν υπάρχει διαθέσιμη καμία μακροπρόθεσμη έκβαση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ReFacto, που προέκυψαν από μία διασταυρούμενη μελέτη του ReFacto και του συμπυκνώματος του παράγοντα VIII με προέλευση από το πλάσμα, χρησιμοποιώντας τη χρωμογονική μέθοδο (βλ. παράγραφο 4.2), σε 18 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή φαίνονται στον πίνακα παρακάτω.

Υπολογισμοί φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το ReFacto σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία			
Παράμετρος PK	Μέση τιμή	SD	Ενδιάμεση τιμή
AUC _t (IU·h/mL)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
CL (mL/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
ανάκτηση (αύξηση IU/dL σε FVIII:C ανά IU/kg χορηγούμενου FVIII)	2,4	0,38	2,5

Συντμήσεις: AUC_t = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου από το σημείο 0 έως την τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση, t_{1/2} = χρόνος ημιζωής, CL = κάθαρση, FVIII:C = δραστηριότητα του παράγοντα VIII, MRT = Μέσος Χρόνος Διαμονής

Σε μια μελέτη, όπου η δραστηριότητα του ReFacto AF, του ReFacto και του παράγοντα VIII στο πλάσμα των ασθενών μετρήθηκε με τη χρωμογονική μέθοδο, το ReFacto AF αποδείχθηκε βιο-ισοδύναμο με το ReFacto. Οι αναλογίες των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων-τετραγώνων του ReFacto AF σε σχέση με το ReFacto ήταν 100,6%, 99,5% και 98,1% για την ανάκτηση, την AUC_t και την AUC_∞, (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου από το σημείο 0 έως το άπειρο), αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης των αναλογιών των γεωμετρικών μέσων του ReFacto AF σε σχέση με το ReFacto ήταν εντός του παράθυρου βιοϊσοδυναμίας από 80% έως 125%, δείχνοντας βιο-ισοδυναμία του ReFacto AF με το ReFacto.

Σε μία διασταυρούμενη μελέτη φαρμακοκινητικής, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ReFacto AF καθορίστηκαν κατά την ημέρα έναρξης και παρακολούθηθηκαν σε 25 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (≥ 12 χρόνια) μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση ReFacto AF για έξι μήνες. Οι αναλογίες των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων-τετραγώνων της φαρμακοκινητικής από την ημέρα έναρξης έως τον 6^ο μήνα ήταν 107%, 100% και 104% για την ανάκτηση, την AUC_t και την AUC_∞, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης των αναλογιών των παραπάνω φαρμακοκινητικών παραμέτρων από την ημέρα έναρξης έως τον 6^ο μήνα ήταν εντός του παράθυρου βιοϊσοδυναμίας από 80% έως 125%. Αυτό δείχνει ότι δεν υπάρχουν μεταβολές χρονοεξαρτώμενες στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ReFacto AF.

Στην ίδια μελέτη, στην οποία η δραστηριότητα του ReFacto AF και ενός πλήρους ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII, ενώ η δραστηριότητα του παράγοντα πήξης VIII που μετρήθηκε σε δείγματα πλάσματος καθορίστηκε με χρήση της δοκιμασίας πήξεως μίας φάσης σε ένα κεντρικό εργαστήριο,

το ReFacto AF αποδείχθηκε να είναι φαρμακοκινητικά ισοδύναμο με τον πλήρη ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII σε 30 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή (≥ 12 χρόνια), χρησιμοποιώντας την πρότυπη διαδικασία βιοϊσοδυναμίας.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ReFacto αξιολογήθηκαν σε PUPs χρησιμοποιώντας τη χρωμογονική μέθοδο. Αυτοί οι ασθενείς ($n = 59$, διάμεση ηλικία $10 \pm 8,3$ μήνες) είχαν μία μέση ανάκτηση την Εβδομάδα 0 $1,5 \pm 0,6$ IU/dl ανά IU/kg (εύρος 0,2 έως 2,8 IU/dl ανά IU/kg), η οποία ήταν χαμηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε σε PTPs, οι οποίοι έλαβαν ReFacto την Εβδομάδα 0 με μία μέση τιμή της ανάκτησης, στα $2,4 \pm 0,4$ IU/dl ανά IU/kg (εύρος 1,1 έως 3,8 IU/dl ανά IU/kg). Σε PUPs, η μέση ανάκτηση παρέμεινε σταθερή με το χρόνο (5 επισκέψεις σε χρονικό διάστημα 2 ετών) και κυμάνθηκε από 1,5 έως 1,8 IU/dl ανά IU/kg. Η χρήση προτύπου πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με βάση τα δεδομένα από 44 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία οδήγησε σε μία μέση υπολογιζόμενη τιμή χρόνου ημιζωής των $8,0 \pm 2,2$ ωρών. Σε μια μελέτη του ReFacto AF σε 19 PUPs, η ανάκτηση κατά το ξεκίνημα της μελέτης σε 17 παιδιά ηλικίας 28 ημερών έως κάτω των 2 ετών ήταν $1,32 \pm 0,65$ IU/dL ανά IU/kg και στα 2 παιδιά ηλικίας 2 έως <6 ετών ήταν 1,7 και 1,8 IU/dL ανά IU/kg. Εκτός από τις περιπτώσεις στις οποίες εντοπίστηκαν αναστολές, η μέση ανάκτηση ήταν σταθερή με την πάροδο του χρόνου (6 επισκέψεις σε περίοδο 2 ετών) και οι μεμονωμένες τιμές κυμαίνονταν από 0 (παρουσία αναστολέα) έως 2,7 IU/dL ανά IU/kg.

Σε μια μελέτη 37 παιδιατρικών PTPs, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ReFacto AF που παρατηρήθηκαν μετά από μια δόση 50 IU/kg παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Μέση τιμή $\pm$ SD Φαρμακοκινητικών Παραμέτρων FVIII μετά από Μία Δόση 50 IU/kg σε Παιδιατρικούς PTPs		
Παράμετρος PK	Αριθμός ασθενών	Μέση τιμή ^a $\pm$ SD
Ανάκτηση, IU/dL ανά IU/kg		
Ηλικίας <6 ετών	17	$1,7 \pm 0,4$
Ηλικίας 6 έως <12 ετών	19	$2,1 \pm 0,8$
C_{max} , IU/mL ^b	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , IU·h/mL ^b	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$, h ^b	14	$9,1 \pm 1,9$
CL, mL/h/kg ^b	14	4,4 (30)
V_{ss} , mL/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Γεωμετρικός μέσος (γεωμετρικός CV%) για όλα, εκτός από αριθμητικό μέσο $\pm$ SD για τη σταδιακή ανάκτηση και τον $t_{1/2}$.

^b Ασθενείς ηλικίας 6 έως <12 ετών μόνο.

Συντμήσεις: C_{max} = μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα, CV = συντελεστής μεταβλητότητας, AUC_{inf} = εμβαδόν κάτω από το προφίλ συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου από τον χρόνο μηδέν με παρέκταση έως το άπειρο, $t_{1/2}$ = τελικός χρόνος ημίσειας ζωής, CL = κάθαρση, V_{ss} = όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Δεν έχουν γίνει έρευνες για ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση ή τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σκόνη

Σακχαρόζη

Ασβέστιο χλωριούχο διυδρικό

L-Ιστιδίνη

Πολυσορβικό 80

Χλωριούχο νάτριο

Διαλύτης

Χλωριούχο νάτριο

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων άλλων διαλυμάτων για έγχυση.

Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο το σετ έγχυσης που διατίθεται στη συσκευασία, γιατί αποτυχία στη θεραπεία μπορεί να συμβεί ως συνέπεια της προσρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII από τις εσωτερικές επιφάνειες μερικών εξοπλισμών έγχυσης.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Το προϊόν μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου για μία μόνο περίοδο μέγιστης διάρκειας 3 μηνών, σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C). Στο τέλος αυτής της περιόδου φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου, το προϊόν δεν πρέπει να επαναποθετείται για φύλαξη στο ψυγείο, αλλά να χρησιμοποιείται ή να απορρίπτεται.

Μετά την ανασύσταση

Χημική και φυσική σταθερότητα μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για 3 ώρες σε θερμοκρασία μέχρι και 25°C.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Αυτό το προϊόν δεν περιέχει συντηρητικό, και το ανασυσταμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 3 ωρών μετά την ανασύσταση. Διαφορετικοί χρόνοι και συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Αυτό το προϊόν δεν περιέχει συντηρητικό και το ανασυσταμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 3 ωρών μετά την ανασύσταση ή την αφαίρεση του γκρι πώματος στην άκρη της σύριγγας. Διαφορετικοί χρόνοι και συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το προϊόν στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
250 IU, 500 IU, 1000 IU ή 2000 IU κόνις σε ένα φιαλίδιο των 10 mL (γυαλί τύπου I) με ένα πώμα εισχώρησης (βουτυλίου) και ένα αποσπώμενο κάλυμμα (αλουμινίου) και 4 mL διαλύτη σε μία προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ένα έμβολο/πώμα εισχώρησης (βουτυλίου), ένα πώμα της άκρης της σύριγγας (βουτυλίου) και ένα στείρο προσαρμογέα φιαλιδίου της συσκευής ανασύστασης, ένα στείρο σετ έγχυσης, τολύπια βαμβακιού με οινόπνευμα, ένας λευκοπλάστης και μία γάζα.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU ή 3000 IU λυοφιλοποιημένη σκόνη στο άνω διαμέρισμα της προγεμισμένης σύριγγας και 4 mL διαλύτη στο κάτω διαμέρισμα της προγεμισμένης σύριγγας (γυαλί τύπου I) με πλαστικά έμβολα βουτυλίου και πώμα, ένα έμβολο για τη συναρμολόγηση, ένα εξαερίζόμενο στείρο πώμα από πολυπροπυλένιο, ένα στείρο σετ έγχυσης, τολύπια βαμβακιού με οινόπνευμα, ένας λευκοπλάστης και μία γάζα.

Συσκευασία της 1 προγεμισμένης σύριγγας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Το φιαλίδιο της λυοφιλοποιημένης σκόνης προϊόντος για ενέσιμο πρέπει να ανασυστάται με τον παρεχόμενο διαλύτη [διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)] από την προγεμισμένη σύριγγα, χρησιμοποιώντας τον αποστειρωμένο προσαρμογέα φιαλιδίου της συσκευής ανασύστασης. Το φιαλίδιο πρέπει να περιστραφεί ελαφρά, ώσπου να διαλυθεί όλη η σκόνη. Παρακαλείσθε να δείτε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, παράγραφο 3, για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ανασύσταση και χορήγηση.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα αντλείται πίσω στη σύριγγα. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο. Το διάλυμα πρέπει να απορριφθεί εάν παρατηρηθούν ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμός.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Η λυοφιλοποιημένη σκόνη στο άνω διαμέρισμα της προγεμισμένης σύριγγας πρέπει να ανασυστάται με το διαλύτη [διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)] στο κάτω διαμέρισμα της προγεμισμένης σύριγγας. Η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να περιστραφεί ελαφρά ώσπου να διαλυθεί όλη η σκόνη. Παρακαλείσθε να δείτε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, παράγραφο 3, για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ανασύσταση και χορήγηση.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα είναι διαυγές ή ελαφρά ιριδίζον και άχρωμο. Το διάλυμα πρέπει να απορριφθεί εάν παρατηρηθούν ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμός. Το προϊόν, όταν ανασυσταθεί περιέχει πολυσορβικό-80, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει τον ρυθμό έκλυσης του di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) από το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και χορήγησης του προϊόντος, καθώς και του χρόνου παραμονής του σε περιέκτη από PVC μετά την ανασύσταση. Είναι σημαντικό να ακολουθούνται πιστά οι συστάσεις της παραγράφου 6.3.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις

κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Απριλίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.