KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REFACTO® AF 2000 IU IV enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her kullanıma hazır şırınga 2000 IU moroktokog alfa (rekombinant koagülasyon faktör VIII) içerir.

Sulandırıldıktan sonra çözeltinin her ml'sinde yaklaşık 500 IU moroktokog alfa bulunur. Etki gücü (potens) (International Unit; IU) Avrupa Farmakopesi kromojen analizi kullanılarak belirlenmiştir. REFACTO AF'nin spesifik aktivitesi 7600-13800 IU/mg proteindir.

İnsan koagülasyon faktörü VIII, Çin hamster yumurtalık (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. Moroktokog alfa, faktör VIII'in 90 + 80 kDa formuna (yani, B-domeni silinmiş) ve plazmadan türetilen moleküle benzer post-translasyonal modifikasyonlara benzer bir sekansa sahip 1438 amino asitli bir glikoproteindir.

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

Yardımcı madde(ler):
Sulandırma sonrası her şırınga 1,27 mmol (29 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır şırınga içinde enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.
Kullanıma hazır şırınganın üst bölmesinde beyaz/beyaza yakın kek/toz
Kullanıma hazır şırınganın alt bölmesinde şeffaf, renksiz çözücü.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
REFACTO AF kanama olaylarını düzeltmek ya da önlemek için, acil durumlarda, cerrahi müdahale yapılması gereken durumlarda Hemofili A hastalarında, geçici olarak eksik olan pıhtılaşma faktörünün yerine geçmek üzere kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, Hemofili A konusunda deneyimli bir doktorun gözetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji:
Uygulanacak doz ve tekrarlayan infüzyon sıklığı için yol gösterici olması bakımından tedavi boyunca faktör VIII düzeylerinin takibi önerilir. Hastalar farklı toparlanma düzeyleri ve yarılanma ömrü ile faktör VIII'e olan yanıtları bakımından bireysel farklılık gösterebilir. Normal kilonun altında ya da üstündeki hastalarda vücut ağırlığı baz alınarak doz ayarlaması yapılması gerekebilir. Özellikle, majör cerrahi girişimlerde, replasman tedavisinin koagülasyon analizi (plazma faktör VIII aktivitesi) aracılığıyla kesin olarak izlenmesi zorunludur.

REFACTO AF ile tedavi sırasında hastaların faktör VIII düzeyleri takip edilirken, kromojenik tayin yönteminin kullanılması önerilmektedir. Hastaların kan örneklerindeki faktör VIII aktivitesini belirlemek için in vitro tromboplastin zamanı (aPTT) bazlı tek aşamalı pıhtılaşma tayin yöntemi kullanıldığında plazma faktör VIII aktivite sonuçları hem aPTT reaktif tipi hem de tayin sırasında kullanılan referanstan belirgin olarak etkilenebilmektedir. Ayrıca, aPTT bazlı tek aşamalı pıhtılaşma tayin yöntemi ile elde edilen sonuçlar ile kromojenik tayin yönteminden elde edilen sonuçlar arasında belirgin bir uyumsuzluk olabilmektedir. Tek aşamalı pıhtılaşma tayin yöntemindeki sonuçlar, tipik olarak kromojenik substrat tayin yöntemi sonuçlarından %20-50 daha düşüktür. Bu uyumsuzluğu düzeltmek amacıyla REFACTO AF laboratuvar standardı kullanılabilir (bkz. bölüm 5.2). Bu özellikle kullanılan laboratuvar ve/veya reaktif değişikliği yapılırken önemlidir.

Avrupa dışındaki ülkelerde onaylı bulunan bir diğer moroktokog alfa ürünü, tek aşamalı pıhtılaşma tayin yöntemi ile WHO Uluslararası Standardı'na göre kalibre edilmiş farklı bir üretim potensi belirlenmiştir; bu ürün XYNTHA ticari ismiyle bilinmektedir.

XYNTHA ve REFACTO AF'ye ait ürün potenslerini belirleyen metotlardaki farklılıklar nedeniyle, 1 IU XYNTHA ürünü (tek aşamalı tayin yöntemi ile kalibre edilmiş) yaklaşık olarak 1,38 IU REFACTO AF ürününe eşdeğerdir (kromojenik tayin yöntemi ile kalibre edilmiş). Normalde XYNTHA ile tedavi edilen bir hastaya REFACTO AF reçete edildiğinde hekim, faktör VIII düzeylerindeki toparlanma değerlerine dayanarak doz önerilerinde ayarlamalar yapmayı düşünebilir.

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

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

Gerekli ünite (IU) = vücut ağırlığı (kg) x istenilen faktör VIII artışı (% ya da IU/dl) x 0,5 (her IU/dl için IU/kg) 0,5 IU/kg (her IU/dl başına) faktör VIII infüzyonlarını takiben genel olarak gözlemlenen toparlanmanın karşılıklılığını temsil eder.

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

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

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

Kanamanın derecesi/ Cerrahi prosedürün şekli	İstenilen faktör VIII düzeyi (% ya da IU/dl)	Dozların sıklığı (saat) / Tedavi süresi (gün)
Hemoraji		
Erken hemartroz, oral ya da kas içine kanama	20-40	Her 12-24 saatte bir tekrarlayınız. Ağrı ile belirlenen kanama atağı düzelene ya da iyileşme sağlanana kadar en az 1 gün kullanınız.
Daha yaygın hemartroz, kas içi kanama ya da hematom	30-60	Ağrı ve akut bozukluk düzelene kadar 3-4 gün boyunca veya daha uzun süre her 12-24 saatte bir tekrarlayınız.
Hayatı tehdit eden hemorajiler	60-100	İnfüzyonu tehlike ortadan kalkana kadar her 8-24 saatte bir tekrarlayınız.
Cerrahi		
Minör, (diş çekimi dahil)	30-60	En az 1 gün olacak şekilde, iyileşme sağlanana kadar her 24 saatte bir kullanınız.
Majör	80-100 (cerrahi öncesi ve sonrası)	İnfüzyonu yeterli yara iyileşmesi olana kadar her 8-24 saatte bir tekrar ediniz, daha sonra faktör VIII aktivitesinin %30 ila 60 (IU/dl) olmasını sağlayacak şekilde en az 7 gün daha devam ediniz.

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

Uygulama şekli:
İntravenöz kullanım içindir.

Kullanıma hazır şırınganın üst bölmesindeki liyofilize toz alt bölmesindeki çözücü [sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) çözelti] ile sulandırılmalıdır. Tozun tamamı çözününceye kadar kullanıma hazır şırıngayı yavaşça kendi ekseni etrafında döndürerek karıştırılmalıdır. Sulandırma ile ilgili daha detaylı bilgi için kullanma talimatına bakınız.

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

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

REFACTO AF, enjeksiyonluk liyofilize tozun, enjeksiyonluk %0,9 sodyum klorür çözeltisi (temin edilen) ile sulandırılmasını takiben damar içi (IV) enjeksiyon yoluyla birkaç dakikada uygulanmalıdır. Uygulama hızı hastanın rahat hissetme durumuna göre belirlenmelidir. Sağlık çalışanı olmayan kişilerin ürünün uygulaması için uygun eğitimi almaları önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
6 yaşından küçük çocuklarda REFACTO AF tedavisi yapılırken erişkinlerde ve daha büyük çocuklarda kullanılanlara kıyasla daha yüksek dozlara gereksinim olması öngörülmelidir (bkz. bölüm 5.2).

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar, seri numarasını günlüklerine kaydetmek veya herhangi bir yan etkiyi bildirmek için kullanıma hazır şırınga üzerinde bulunan yapışkanlı etiketlerden birini kullanabilirler.

Aşırı duyarlılık
REFACTO AF ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir. Ürün eser miktarda hamster proteini içermektedir. Hastalara, aşırı duyarlılık semptomlarından herhangi biri görüldüğü takdirde

ilacın kullanımını sona erdirmeleri, doktorlarına başvurmaları önerilmelidir. Hastalar erken dönem aşırı duyarlık reaksiyonu (ürtiker, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi) belirtilerine karşı bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda, standart şok tedavileri uygulanmalıdır.

İnhibitörler
Hemofili A tedavisi sırasında faktör VIII'e karşı nötralize edici antikorların (inhibitör) oluşması bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII'in prokoagülan aktivitesine karşı gelişen IgG immünglobülinleri olup modifiye edilmiş tayin yöntemi kullanılarak elde edilen Bethesda Ünite (BU)/ml plazma şeklinde ifade edilir. İnhibitör gelişme riski, hastalığın şiddeti ile ilişkili olmakla beraber, aynı zamanda faktör VIII maruziyeti ile de ilişkilidir; risk ilk 50 maruziyet gününde en yüksektir. Ancak risk yaygın olmamasına rağmen hayat boyu devam eder.

İnhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlıdır; düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titreli inhibitörlere kıyasla daha az olacaktır.
Genel olarak; koagülasyon faktör VIII ürünleri ile tedavi edilen tüm hastalar uygun klinik gözlem ve laboratuvar testleri ile inhibitörlerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Eğer beklenen faktör VIII aktivitesinin plazma düzeylerine ulaşılamazsa veya yeterli doz ile kanama kontrol altına alınamazsa; faktör VIII inhibitörü varlığı açısından test yapılmalıdır. Yüksek inhibitör seviyeleri olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Bu hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörlerinin tedavisinde deneyimli hekimler tarafından gerçekleştirilmelidir.

Etkisizlik bildirimleri
REFACTO ile yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası uygulamalarda, özellikle profilaksi hastalarında etkisizlik bildirimleri yapılmıştır. REFACTO ile ilgili etkisizlik konusunda bildirimler hedef eklemler içine kanama, yeni eklemlerin içine kanama veya hastada yeni bir kanamanın başlangıcına ilişkin subjektif bir his oluşması şeklinde tanımlanmıştır. REFACTO AF reçete edildiğinde uygun terapötik yanıt sağlamak için her hastanın faktör seviyesini bireysel olarak belirlemek ve takip etmek önemlidir (bkz. bölüm 4.8).

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

Kateter ile ilişkili komplikasyonlar
Eğer bir santral venöz kateter (SVK) gerekiyorsa, SVK ile ilişkili lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter yeri trombozu da dahil olmak üzere komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Sodyum içeriği
Sulandırma sonrası her kullanıma hazır şırınga 1,27 mmol (29 mg) sodyum ihtiva eder. Bu bir yetişkin için DSÖ'nün tavsiye ettiği maksimum günlük 2 g sodyum alımının (RDI) %1,5'ine eşdeğerdir. Hastanın vücut ağırlığı ve REFACTO AF pozolojisine bağlı olarak hasta çoklu kullanıma hazır şırınga kullanabilir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Takip edilebilirlik
Biyolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
REFACTO AF ile çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda çalışma yapılmamıştır. REFACTO AF'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar veya doğum kontrolü üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
Kadın hastalarda Hemofili A hastalığı nadir görüldüğünden, REFACTO AF'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

REFACTO AF gebelik döneminde gerekliliği sadece gerekliliği açık olarak belirtilmiş ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Kadın hastalarda Hemofili A hastalığı nadir görüldüğünden REFACTO AF'nin emziren kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

REFACTO AF'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Birçok ilaç anne sütüne geçtiği için emziren kadınlarda REFACTO AF kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

REFACTO AF gebelik döneminde sadece gerekliliği açık olarak belirtilmiş ise kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
REFACTO için aşırı duyarlık reaksiyonları ya da alerjik reaksiyonlar (bunlar arasında anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, titreme, sıcak basması, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, kan basıncında düşme, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum yer alabilir) gözlemlenmiştir. Bu yan etkilerin görülme sıklığı seyrektir ve bazı olgularda şiddetli anafilaksiye gelişebilir (şok dahil) (bkz. bölüm 4.4).

REFACTO AF eser miktarda hamster proteini içerir. Çok seyrek olarak hamster proteinine karşı antikor gelişebilir ancak bununla ilgili klinik bir sekel bulunamamıştır. REFACTO ile yapılan bir çalışmada önceden tedavi almış (TGH) 113 hastanın yirmisinde (%18) anti-CHO antikoru titresinde artış saptanmıştır fakat bunun klinik olarak görünen bir etkisi yoktur.

REFACTO AF de dahil olmak üzere faktör VIII ile tedavi edilen hemofili A hastalarında nötralize edici antikorlar (inhibitör) gelişebilir. Bu tür inhibitörler oluşursa, durum, yetersiz klinik yanıt şeklinde kendini gösterebilir. Bu gibi durumlarda uzman hemofili merkezleriyle bağlantı kurulması önerilmektedir.

İstenmeyen etkiler MedDRA sistemi organ sınıflandırması baz alınarak aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın:	≥ 1/10
Yaygın:	≥ 1/100 ila < 1/10
Yaygın olmayan:	≥ 1/1000 ila < 1/100
Seyrek:	≥ 1/10000 ila < 1/1000
Çok Seyrek:	< 1/10000
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden tahmin edilemiyor

Aşağıdaki istenmeyen etkiler REFACTO ya da REFACTO AF ile yapılan klinik çalışmalarda raporlanmışlardır. Sıklıkların belirlenmesinde, toplam 765 deneğin dahil olduğu klinik çalışmalarda tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler baz alınmıştır. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	FVIII inhibisyonu[*] – (HTGH-daha önceden tedavi almamış hastalar)
Yaygın olmayan:	FVIII inhibisyonu[*+] – (TGH-önceden tedavi almış hastalar.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:	İştahta azalma

Sinir sistemi hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:	Anjina pektoris, taşikardi, palpitasyon

Vasküler hastalıklar

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın:	Öksürük
Yaygın olmayan:	Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:	Diyare, kusma, karın ağrısı, bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıklar

Çok yaygın:	Artralji
Yaygın:	Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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

Araştırmalar

Yaygın:	Pozitif antikor testi, pozitif anti-faktör VIII antikor testi
Yaygın olmayan:	Aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kan bilirubini ve kan kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselme

* Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı tüm Faktör VIII ürünleri ile yapılmış çalışmalara dayanmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
REFACTO AF tedavisi ile muhtemelen ilişkili olduğu düşünülen 11 yaşında bir hastada kist ve 13 yaşında bir hastada konfüzyon tablosu bildirilmiştir.

Hem daha önceden tedavi almış yetişkinler hem de daha önceden tedavi almış çocuk ve gençlerde (yaşları 12-16 arasında değişen 18 hastada yapılan bir çalışmada ve yaşları 7-16 arasında değişen 49 hastada yapılan destekleyici bir çalışmada) REFACTO AF'nin güvenliliği değerlendirilmiştir. 7-16 yaş arası çocuklarda yetişkinlere kıyasla advers reaksiyonların daha sık görülme eğilimi vardır. Çocuklardaki ek güvenliliği deneyimi hem daha önce tedavi almış (6 yaşından küçük 18 hasta ve 6-12 yaşları arasında 19 hasta) hem de daha önceden tedavi almamış (6 yaşından küçük 23 hasta) hastaları kapsayan çalışmalarla arttırılmıştır. Bu da yetişkin hastalarda gözlemlenenle benzer bir güvenlik profilini destekler.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Rekombinant koagülasyon faktör VIII ürünleri ile doz aşımı semptomları bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: "Kan ve kan yapıcı organlar, Antihemorajikler, K vitamini ve diğer hemostatikler, Kan pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma faktör VIII..
ATC kodu: B02BD02.

REFACTO AF, B-domain'i çıkarılmış rekombinant faktör VIII (moroktokog alfa) içerir. Bu, 1438 aminoasitten oluşan yaklaşık 170,000 Da ağırlığında bir glikoproteindir.

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

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

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

Replasman tedavisi ile plazma faktör VIII düzeyleri artırılır, böylece geçici olarak faktör eksikliğinin ve kanama eğilimlerinin düzelmesi sağlanır.

Klinik Etkililik
Daha önce tedavi almamış ve daha önce tedavi almış 12 yaşından küçük hastalardaki REFACTO AF çalışmalarından elde edilen veriler aşağıdaki tablodadır.

Pediyatrik popülasyondaki tüketim ve etkililik sonuçları

	Daha önceden tedavi almış <6 yaşındaki hastalar	**Daha önceden tedavi almış 6 ile <12 yaşındaki hastalar**	**Daha önceden tedavi almamış <6 yaşındaki hastalar**
Her profilaksi infüzyonu başına ağırlığa göre (IU / kg) doz [a] ortalama (min.-maks.)	N=14 36 IU/kg (28-51)	N=13 32 IU/kg (21-49)	N=22 46 IU/kg (17-161)
Tüm deneklerdeki toplam ABR [b] ortalama (min.-maks.)	--	--	N=23 3,17 (0-39,5)
Temel diyeti takiben talep bildiren deneklerdeki toplam ABR[c] ortalama (min.-maks.)	N=5 41,47 (1,6-50,6)	N=9 25,22 (0-46,6)	--
Temel diyette profilaksi bildiren deneklerdeki toplam ABR [c] ortalama (min.-maks.)	N=13 1,99 (0-11,2)	N=9 5,55 (0-13)	--
Kanama tedavisi için kanama bölümü başına ağırlığa göre (IU/kg) doz ortalama (min.-maks.)	N=13 35 IU/kg (28-86)	N=14 33 IU/kg (17-229)	N=21 55 IU/kg (11-221)
≤ 2 infüzyon ile başarıyla tedavi edilen kanamaların %'si	%98,7	%98,8	%96,7

[a] Çalışma boyunca reçete edilen REFACTO AF'nin dozu ve sıklığı, yerel tedavi standardına göre araştırmacının takdirine bağlıydı.
[b] Daha önce tedavi almamış hasta çalışmasında bulunan deneklerin sürekli düzenle profilaksi tedavisini takip etmeleri gerekli değildi. Bununla birlikte, tek bir konu dışında (sadece talep üzerine (OD) tedavi ile), deneklerin çoğu düzenli profilaksi infüzyonları almıştır. Birçoğu OD infüzyonları ile başladı ancak katılımları sırasında profilaksi tedavisine geçti ve bazılarında sadece sporadik profilaksi infüzyonları vardı.
[c] Daha önce tedavi almış hasta çalışmasında bulunan denekler, başlangıçta FVIII tedavi modalitesini (profilaksi veya talep üzerine) bildirmişlerdir ve bu modaliteyi çalışma katılımının bir koşulu olarak sürdürmek için gerekli olmadıklarını belirtmişlerdir. Çalışma boyunca reçete edilen REFACTO AF'nin dozu ve sıklığı, yerel tedavi standardına göre araştırmacının takdirine bağlıydı.
Kısaltmalar: ABR=yıllık kanama oranı

Faktör VIII inhibisyonu

Yıllık kanama oranları (ABR) farklı faktör konsantreleri ve farklı klinik çalışmalar ile karşılaştırılabilir değildir.

İmmün tolerans indüksiyonu
İmmün tolerans (IT) indüksiyonu verileri, faktör VIII'e inhibitör geliştiren Hemofili A hastalarından elde edilmiştir. Önceden tedavi almamış hastalarda REFACTO AF ile yapılan pivotal çalışmanın bir parçası olarak, 25 hastanın (15'i yüksek titre, 10'u düşük titre ile) IT indüksiyonu verileri değerlendirilmiştir. Bu 25 hastanın 20'sinde inhibitör titrelerinde <0,6 BU/mL'ye kadar bir düşüş olmuştur. Bu hastaların başlangıçta 15'inin 11'i yüksek titrelere (≥5 BU/mL) ve 10'unun 9'u düşük titrelere sahiptir. Düşük titre inhibitör oluşturan ancak IT indüksiyonu almayan 6 hastadan 5'inde benzer titre düşüşleri olmuştur. Uzun dönem sonuçlar mevcut değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Önceden tedavi almış olan Hemofili A hastalarında REFACTO için farmakokinetik parametre tahminleri			
Farmakokinetik parametre	Ortalama	SS	Ortanca
EAA_t (IU·saat/ml)	19,9	4,9	19,9
Yarılanma süresi (saat)	14,8	5,6	12,7
Klirens (ml/saat·kg)	2,4	0,75	2,3
Ortalama kalış süresi (saat)	20,2	7,4	18
Toparlanma (IU/kg olarak verilen her Faktör VIII için Faktör VIII:C'de IU/dL olarak artış)	2,4	0,38	2,5

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

Emilim:
Emilim; REFACTO için geçerli değildir, sadece IV olarak uygulanmaktadır. İki dakikalık IV REFACTO infüzyonunu takiben plazma faktör VIII aktivitesi keskin bir şekilde artmıştır.

Dağılım:
İnfüzyonun sonunda, faktör VIII aktivitesindeki azalma bifazik dağılım karakteristiği göstermiştir. Başlangıç fazında aktivite, ekstravasküler alana hızlı ancak sınırlı dağılımla uyumlu olacak şekilde düşmüştür.

Biyotransformasyon:
Uygulanabilir değildir.

Eliminasyon:

REFACTO'nun ortalama (±: standart sapma) klerensi 2,4 ± 0,75 mL/sa/kg olmuştur.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Uygulanabilir değildir.

REFACTO farmakokinetiğinin diğer ürünlerle karşılaştırması
Hasta plazmasındaki REFACTO AF, REFACTO ve FVIII aktivitesinin potensinin kromojenik substrat tayini kullanılarak incelendiği bir çalışmada, REFACTO AF'nin REFACTO ile biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. REFACTOAF/REFACTO geometrik küçük kareler ortalaması oranları; toparlanma, EAA_t ve EAA_∞ (0 zaman noktasından sonsuzluğa plazma konsantrasyonu eğrisi altında kalan alan) için sırasıyla %100,6, %99,5 ve %98,1'dir. REFACTO AF/ REFACTO geometrik ortalamalarının oranları ile ilgili %90 güven aralıklarının %80 ile %125 arasında bir biyoeşdeğerlik penceresi içinde olması REFACTO AF'nin REFACTO'ya biyoeşdeğer olduğunu göstermektedir.

Çapraz geçişli bir farmakokinetik çalışmada REFACTO AF ile ilgili farmakokinetik parametreler başlangıçta belirlenmiş olup, 25 (≥12 yaş) daha önceden tedavi almış hastada tekrarlayan uygulamalarla 6 ay süre ile takip edilmiştir. Toparlanma, EAA_t and EAA_∞ için 6. ay/başlangıç farmakokinetiği geometrik küçük kareler ortalaması oranları sırasıyla %107, %100 ve %104'tür. Yukarıda belirtilen farmakokinetik parametreler için 6. ay/başlangıç oranları ile ilgili %90 güven aralıklarının %80 ile %125 arasında bir biyoeşdeğerlik penceresi içinde olması REFACTO AF'nin farmakokinetik özelliklerinde zamana bağlı değişiklik olmadığını göstermektedir.

REFACTO AF ile tam uzunluktaki rekombinant faktör VIII (FLrFVIII)'in ilaç potenslerinin karşılaştırıldığı, hasta plazma örneklerindeki FVIII aktivitesinin merkezi bir laboratuvarda tek adımlı pıhtılaşma tayininde ölçüldüğü bir çalışmada, REFACTO AF'nin daha önceden tedavi almış (≥12 yaş) 30 hastada FLrFVIII'ye farmakokinetik eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Daha önceden tedavi almamış hastalarda, REFACTO'nun farmakokinetik parametreleri kromojen analiz ile incelenmiştir. Bu hastalarda (n=59; medyan yaş 10 ± 8,3 ay) 0. haftada görülen artımlı toparlanma ortalaması olan IU/kg başına 1,5 ± 0,6 IU/dl (IU/kg için 0,2 ila 2,8 IU/dl aralığında) değeri REFACTO ile tedavi edilen daha önceden tedavi almış hastadaki 0. hafta toparlanma ortalaması olan IU/kg başına 2,4 ± 0,4 IU/dl (IU/kg için 1,1 ila 3,8 IU/dl aralığında) değere göre daha düşük bulunmuştur. Daha önceden tedavi almamış hastalarda artımlı toparlanma ortalaması zaman içinde stabil kalmış (2 yıllık sürede 5 ziyaret) ve IU/kg başına 1,5 ila 1,8 IU/dl aralığında seyretmiştir. 44 daha önceden tedavi almamış hastadan elde edilen verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetik modelinde ortalama yarılanma ömrü 8,0 ± 2,2 saat olarak hesaplanmıştır.

Daha önceden tedavi almamış 19 hastada çalışmanın başında görülen toparlanma; yaşları 28 gün ile 2 yaş arasında olan 17 çocukta her IU/kg için 1,32 ± 0,65 IU/dl ve yaşları 2 ile <6 yaş arasında olan 2 çocukta her IU/kg için 1,7 ve 1,8 IU/dl şeklindedir. İnhibitörlerin tespit edildiği durumlar haricinde, ortalama toparlanma zamanla (2 yıllık bir periyotta 6 kontrol) stabil olmuştur ve bireysel değerler 0 (inhibitör varlığında) ile IU/kg başına 2,7 IU/dl arasında değişmiştir.

Daha önceden tedavi almış 37 pediyatrik hastada yapılan çalışmada, 50 IU/kg dozdan sonra gözlenen REFACTO AF'nin farmakokinetik parametreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Daha Önceden Tedavi Almış Pediyatrik Hastalardaki Tek Seferlik 50 IU/kg Doz Sonrası Faktör VIII'in Ortalama ± Standart Sapma Farmakokinetik Parametreleri		
Farmakokinetik Parametre	Denek sayısı	Ortalama[a] ± Standart Sapma
Toparlanma, Her IU/kg için IU/dl Yaşı <6 olanlarda Yaşı 6 ile <12 olanlarda	 17 19	 1,7±0,4 2,1±0,8
C_{maks}, IU/mL[b]	19	0,9 (45)
EAA_{inf} (IU·saat/mL) [b]	14	9,9 (41)
Yarılanma süresi (saat) [b]	14	9,1 ± 1,9
Klirens (mL/saat/kg) [b]	14	4,4 (30)
Kararlı dağılım hacmi mL/kg[b]	14	56,4 (15)
[a] artımlı toparlanma ve yarılanma süresi için aritmetik ortalama ± standart sapma hariç tümü için geometrik ortalama (geometrik %CV) [b] sadece yaşı 6 ile <12 olan hastalarda		

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Karsinojenik potansiyel ya da üreme toksisitesi ile ilgili araştırma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-Histidin
Sodyum klorür
Sükroz
Polisorbat 80
Kalsiyum klorür dihidrat
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su
Azot gazı

6.2. Geçimsizlikler

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

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

6.3. Raf ömrü

36 ay

Kullanıma hazır şırınga tek seferlik olmak üzere oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) 3 ayı geçmeyecek şekilde saklanabilir. Bu dönemin sonunda ilaç buzdolabına geri konulmamalıdır, kullanılmalı ya da atılmalıdır.

Ürün koruyucu içermemektedir ve sulandırılmış ürün, sulandırıldıktan veya gri uç kapağı çıkarıldıktan hemen sonra ya da en geç 3 saat içinde kullanılmalıdır Kullanım sırasındaki diğer saklama süre ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Sulandırıldıktan sonra, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 25°C sıcaklıkta 3 saat süresince kanıtlanmıştır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

REFACTO AF 2–8°C arasında (buzdolabında) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.
Işıktan korumak için ürünü dış kutusu içinde saklayınız.
Sulandırılmış ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bütil kauçuk piston ve kapaklı kullanıma hazır şırınganın (tip I cam) üst bölmesinde liyofilize toz, alt bölmesinde 4 ml çözücü, montaj için 1 adet piston çubuğu, 1 adet polipropilen havalandırmalı steril kapak, 1 adet steril infüzyon seti, 2 adet alkollü temizleme bezi, 1 adet flaster, 1 adet gazlı bez bulunur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/618

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2014
Ruhsat yenileme tarihi: 24.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

05.09.2022