

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ReFacto AF 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ReFacto AF 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ReFacto AF 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ReFacto AF 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ReFacto AF 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ReFacto AF 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ReFacto AF 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ReFacto AF 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ReFacto AF 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ReFacto AF 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje jmenovitě 250 m.j.* moroctocogum alfa**.
Po rozpuštění obsahuje 1 ml roztoku přibližně 62,5 m.j. moroctocogum alfa.

ReFacto AF 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje jmenovitě 500 m.j.* moroctocogum alfa**.
Po rozpuštění obsahuje 1 ml roztoku přibližně 125 m.j. moroctocogum alfa.

ReFacto AF 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje jmenovitě 1000 m.j.* moroctocogum alfa**.
Po rozpuštění obsahuje 1 ml roztoku přibližně 250 m.j. moroctocogum alfa.

ReFacto AF 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje jmenovitě 2000 m.j.* moroctocogum alfa**.
Po rozpuštění obsahuje 1 ml roztoku přibližně 500 m.j. moroctocogum alfa.

ReFacto AF 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jmenovitě 250 m.j.* moroctocogum alfa**.
Po rozpuštění obsahuje 1 ml roztoku přibližně 62,5 m.j. moroctocogum alfa.

ReFacto AF 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jmenovitě 500 m.j.* moroctocogum alfa**.
Po rozpuštění obsahuje 1 ml roztoku přibližně 125 m.j. moroctocogum alfa.

ReFacto AF 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jmenovitě 1000 m.j.* moroctocogum alfa**.
Po rozpuštění obsahuje 1 ml roztoku přibližně 250 m.j. moroctocogum alfa.

ReFacto AF 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jmenovitě 2000 m.j.* moroctocogum alfa**.
Po rozpuštění obsahuje 1 ml roztoku přibližně 500 m.j. moroctocogum alfa.

ReFacto AF 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jmenovitě 3000 m.j.* moroctocogum alfa**.
Po rozpuštění obsahuje 1 ml roztoku přibližně 750 m.j. moroctocogum alfa.

* Účinnost (mezinárodní jednotky) je stanovena podle Evropského lékopisu chromogenní metodou.
Specifická aktivita přípravku ReFacto AF je 7600-13800 m.j./mg bílkoviny.

** Lidský koagulační faktor VIII produkovaný rekombinantní technologií DNA v ovariálních buňkách čínské křečky (CHO). Moroktokog alfa je glykoprotein obsahující 1438 aminokyselin se sekvencí aminokyselin srovnatelnou s 90 + 80 kDa formou faktoru VIII (tj. vymazání B-domény) a s posttranslačními modifikacemi podobnými modifikacím molekuly plasmatické.

Výrobní proces přípravku ReFacto byl modifikován tak, aby odstranil jakoukoli exogenní bílkovinu humánní nebo odvozenou od zvířat v procesu buněčné kultury purifikací, nebo finálního složení. Současně byl změněn smyšlený název přípravku na ReFacto AF.

Pomocná látka se známým účinkem:

Po rozpuštění obsahuje 1,23 mmol (29 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce nebo předplněné injekční stříkačce.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Bílý až téměř bílý koláč/prášek

Čiré, bezbarvé rozpouštědlo

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Bílý až téměř bílý koláč/prášek ve vrchním zásobníku předplněné injekční stříkačky

Čiré, bezbarvé rozpouštědlo ve spodním zásobníku předplněné injekční stříkačky

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a prevence krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Přípravek ReFacto AF je vhodný k použití u dospělých pacientů a u dětí všech věkových skupin, včetně novorozenců.

Přípravek ReFacto AF neobsahuje von Willebrandův faktor, a proto není indikován u von Willebrandovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v terapii hemofilie A.

Sledování léčby

Velikost podávané dávky a frekvence opakovaných infuzí musí být během léčby určovány podle hladin faktoru VIII. Každý pacient může na faktor VIII reagovat jinak, tj. s jinými poločasem a s jinou recovery. Pokud se dávka určuje podle tělesné hmotnosti, může být nutné ji u pacientů s nad- nebo podváhou příslušným způsobem upravit. Nepostradatelnou pomůckou je přesné sledování substituční léčby pomocí analýzy koagulace (plasmatické aktivity faktoru VIII), a to zejména v případě velkého chirurgického výkonu.

Při monitorování aktivity faktoru VIII u pacientů v průběhu léčby přípravkem ReFacto AF se doporučuje použití chromogenní metody. Používá-li se k určení aktivity faktoru VIII v krevních vzorcích pacienta jednofázová koagulační metoda založená na tromboplastinovém času (aPTT) in vitro, výsledky plasmatické aktivity faktoru VIII mohou být významně ovlivněny typem činidla aPTT a referenčním standardem použitými při dané metodě. Výsledky získané pomocí jednofázové koagulační metody aPTT se rovněž mohou významně lišit od výsledků získaných chromogenní metodou. Výsledky jednofázové koagulační metody jsou typicky o 20 – 50 % nižší než výsledky chromogenní metody. Ke korekci tohoto rozdílu se může použít laboratorní standard přípravku ReFacto AF (viz bod 5.2). Toto je důležité zejména tehdy, mění-li se laboratoř a/nebo použité reagensie.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie jsou závislé na závažnosti nedostatku faktoru VIII, místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu nemocného. Podané dávky musí být titrovány klinickou odpovědí pacienta. Přítomnost inhibitoru si může vyžádat vyšší dávky nebo vhodnou speciální léčbu.

Počet podaných jednotek faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou vztaheny k aktuálnímu standardu WHO pro přípravky obsahující faktor VIII. Aktivita faktoru VIII v plasmě je vyjádřena buď v procentech (poměr k obsahu v normální lidské plasmě) nebo v IU (poměr k mezinárodnímu standardu obsahu faktoru VIII v plasmě). Jedna IU aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v 1 ml normální lidské plasmě.

Jiný přípravek, obsahující moroktokog alfa a schválený pro používání mimo Evropu, má odlišnou sílu stanovenou výrobcem, jež byla kalibrována k Mezinárodnímu standardu WHO jednofázovou koagulační metodou; tento přípravek se nazývá XYNTHA. Vzhledem k použití odlišné metody ke stanovení účinnosti přípravků XYNTHA a ReFacto AF, je 1 IU přípravku XYNTHA (kalibrováno jednofázovou koagulační metodou) ekvivalentní s 1,38 IU přípravku ReFacto AF (kalibrováno chromogenní metodou). Je-li pacientovi, který je normálně léčen přípravkem XYNTHA, předepsán přípravek ReFacto AF, musí ošetřující lékař uvažovat o přizpůsobení doporučené dávky v závislosti na hodnotách dosažených hladin faktoru VIII.

Podle současných léčebných režimů se pacientům s hemofilií A doporučuje brát si s sebou na cestu dostatečnou zásobu faktoru VIII k předpokládané léčbě. Pacienti mají být upozorněni, aby se před cestováním poradili se svým poskytovatelem zdravotní péče.

Léčba dle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že podání 1 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší plasmatickou aktivitu faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se stanoví podle následujícího vzorce:

Požadované jednotky (IU) = tělesná hmotnost (kg) x žádaný nárůst faktoru VIII (% nebo IU/dl) x 0,5 (IU/kg na IU/dl), kde 0,5 IU/kg na IU/dl odpovídá reciproční recovery, obecně pozorované po infuzi faktoru VIII.

Množství, které má být podáno a frekvence podání, mají v jednotlivých případech vždy vycházet z klinické účinnosti.

V případě následujících krvácivých příhod nemá aktivita faktoru VIII nikdy poklesnout pod danou plasmatickou hladinu (v % normálu nebo v IU/dl) v daném období. Následující tabulka může být použita jako průvodce dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Stupeň krvácení/ Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Četnost dávek (hod.)/ trvání léčby (dny)
Hemoragie Časný hemartros, svalové krvácení nebo krvácení do dutiny ústní	20 – 40	Opakovat každých 12 - 24 hod. Nejméně 1 den, až do zastavení krvácivé příhody, detekované bolesti, nebo do dosažení uzdravení.
Rozsáhlejší hemartros, svalové krvácení nebo hematom	30 – 60	Opakované infuze každých 12 – 24 hod. po 3 – 4 dny nebo déle do ústupu bolesti a vyléčení akutní poruchy funkce.
Život ohrožující hemoragie	60 – 100	Opakované infuze každých 8 - 24 hod. až do vyřešení ohrožení.
Chirurgické výkony Malé včetně extrakce zubů	30 – 60	Každých 24 hodin, nejméně 1 den, až do dosažení uzdravení.
Velké	80 – 100 (pre- a postoperační)	Opakované infuze každých 8 až 24 hod. až do adekvátního zahojení rány, potom léčení nejméně dalších 7 dní k udržování aktivity faktoru VIII na 30 % - 60 % (IU/dl).

Profylaxe

K dlouhodobé profylaxi krvácení pacientů se závažnou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 – 40 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti v rozmezí od 2 do 3 dnů. V některých případech, obzvláště u mladších pacientů, mohou být nezbytné kratší dávkové intervaly nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace

Při léčbě mladších dětí (do 6 let věku) přípravkem ReFacto AF se předpokládá potřeba zvýšit dávky v porovnání s těmi, které se podávají starším dětem nebo dospělým (viz bod 5.2).

Starší populace

Subjekty starší 65 let nebyly zahrnuty do žádných klinických studií. Obecně platí, že dávku pro starší pacienty je třeba upravit dle konkrétních potřeb.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyla v klinických hodnoceních studována.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek ReFacto AF se podává intravenózní infuzí po dobu několika minut po rekonstituci lyofilizovaného prášku na injekci v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekci (příložen). Rychlost podání má být zvolena s ohledem na úroveň pohodlí nemocného.

Nezdravotnickým pracovníkům podávajícím přípravek se doporučuje absolvovat odpovídající školení.

Návod k rekonstituci přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známá alergická reakce na křeččí bílkovinu.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Hypersenzitivita

U přípravku ReFacto AF byly pozorovány hypersenzitivní reakce alergického typu. Tento léčivý přípravek obsahuje stopy křeččích proteinů. Jestliže se objeví příznaky přecitlivělosti, pacienti mají být informováni, aby ihned přerušili užívání léčivého přípravku a kontaktovali svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných projevech přecitlivělosti, jako je vyrážka, generalizovaná kopřivka, tlak na hrudi, sípavé dýchání, hypotenze a anafylaxe.

V případě šoku mají být dodrženy léčebné standardy protišokové terapie.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.“

Hlášení o nedostatečné účinnosti

V klinických studiích a v postregistračním používání přípravku ReFacto byla podána hlášení o nedostatečné účinnosti, zejména v profylaxi pacientů. Hlášená nedostatečná účinnost přípravku ReFacto byla pacienty popisována jako krvácení do cílových kloubů, krvácení do nových kloubů nebo

subjektivní pocit nového nástupu krvácení. Pro zajištění adekvátní terapeutické odpovědi při předepisování přípravku ReFacto AF je důležité individuální titrování a monitorování hladiny faktoru u každého pacienta (viz bod 4.8).

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ReFacto AF pacientovi zaznamenat název přípravku a číslo šarže za účelem zachování vazby mezi pacientem a číslem šarže léčivého přípravku. Pacienti mohou dokumentovat číslo šarže nalepením štítku, který předtím odlepili z jedné injekční lahvičky nebo předplněné injekční stříkačky, do svého diáře pro hlášení možných nežádoucích účinků.

Kardiovaskulární příhody

Substituční léčba faktorem VIII může u pacientů s rizikovými faktory kardiovaskulárních poruch zvýšit riziko postižení kardiovaskulárního systému.

Komplikace spojené s katétrem

V případě nutnosti použití zařízení pro centrální venózní přístup (CVAD) je třeba zvážit riziko komplikací spojených s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriémie a trombózy v místě katétru (viz bod 4.8).

Obsah sodíku

Po rekonstituci tento léčivý přípravek obsahuje 1,23 mmol (29 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce nebo předplněné injekční stříkačce, což mají vzít v úvahu pacienti na řízené sodíkové dietě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků obsahujících rekombinantní koagulační faktor VIII a jiných léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nebyly provedeny reprodukční studie podávání faktoru VIII zvířatům, a proto nejsou dostupné žádné údaje o fertilitě. Vzhledem ke vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici zkušenosti s podáváním faktoru VIII v období těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván v průběhu těhotenství a kojení pouze tehdy, je-li jasně indikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ReFacto AF nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nepříliš často byla po přípravku ReFacto pozorována hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, nával horka, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, napětí na hrudi, mravenčení, zvracení, sípání), které se mohou v některých případech rozvinout do závažné anafylaxe včetně šoku (viz bod 4.4).

V přípravku ReFacto AF mohou být přítomna stopová množství křeččích proteinů. Ve velmi vzácných případech byl pozorován rozvoj protilátek proti křeččím proteinům, avšak bez klinických následků. V klinické studii s přípravkem ReFacto mělo 20 ze 113 (18 %) dříve léčených pacientů (PTP) zvýšený titer protilátek proti CHO, avšak bez zjevného klinického účinku.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ReFacto AF viz bod 5.1. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka uvedená níže odpovídá klasifikaci orgánových systémů MedDRA (třídám orgánových systémů a úrovni preferovaných termínů). Frekvence byly hodnoceny na základě následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V této tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických studiích s přípravkem ReFacto nebo ReFacto AF. Frekvence byly získány na základě nežádoucích účinků, které se vyskytly u všech léčených pacientů ve sloučených klinických studiích zahrnujících celkem 715 subjektů (591 PTP, 124 dříve neléčených pacientů (PUP)).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Standardní třída orgánových systémů dle MeDRA	Frekvence výskytu na počet pacientů léčených přípravky ReFacto nebo ReFacto AF		
	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII (PUP)*	Inhibice faktoru VIII (PTP)*+	
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Periferní neuropatie; spavost; porucha chuti
Srdeční poruchy			Angina pectoris; tachykardie; palpitace
Cévní poruchy		Hemoragie; hematom	Hypotenze; tromboflebitida; návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel		Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy		Průjem; zvracení; bolest břicha; nauzea	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Kopřivka; vyrážka; svědění	Hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie	Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Zimnice; lokální reakce spojená s katétre	Astenie; reakce v místě podání; bolest v místě podání; zánět v místě podání
Vyšetření		Vyšetření protilátek pozitivní; vyšetření na protilátky proti faktoru VIII pozitivní	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy; zvýšená hladina alaninaminotransferázy; zvýšená hladina bilirubinu v krvi; zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi

* Frekvence byla určena na základě studií, kterých se účastnili pacienti se závažnou hemofilií A. PTP - dříve léčení pacienti, PUP - dříve neléčení pacienti,

+ Bližší informace viz bod 5.1

Pediatrická populace

Byl hlášen jeden případ cysty u 11letého pacienta a jeden případ popsán jako zmatenost u 13letého pacienta s možnou souvislostí s léčbou přípravkem ReFacto AF.

Bezpečnost přípravku ReFacto AF byla hodnocena ve studiích zahrnujících dříve léčené dospělé i dříve léčené děti a dospívající (n=18 ve věku 12-16 let ve studii a n=49 ve věku 7-16 let v podpůrné studii) s tendencí k vyšší frekvenci nežádoucích účinků u dětí ve věku 7-16 let v porovnání s dospělými. Další informace o bezpečnosti přípravku u dětí vyplynuly ze studií zahrnujících dříve léčené (n=18 ve věku < 6 let a n=19 ve věku 6 až <12 let) a dříve neléčené (n=23 ve věku < 6 let) pacienty a hovoří ve prospěch bezpečnostního profilu podobnému tomu, který byl pozorován u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování přípravky obsahujícími rekombinantní koagulační faktor VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragika, krevní koagulační faktor VIII;

ATC kód: B02BD02

Přípravek ReFacto AF obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII s odstraněnou B-doménou (moroctocogum alfa). Je to glykoprotein o přibližné molekulové hmotnosti 170 000 Da složený z 1438 aminokyselin. Přípravek ReFacto AF má funkční vlastnosti porovnatelné s vlastnostmi endogenního faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII je u pacientů s hemofilií A značně snížena, a proto je nutná substituční terapie.

Po infuzi hemofilického pacientovi se faktor VIII váže na von Willebrandův faktor přítomný v krevním oběhu nemocného.

Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který urychluje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin poté přemění fibrinogen na fibrin a vytvoří se sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha koagulace krve, která je důsledkem snížené hladiny faktoru VIII:C a vede k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, a to buď spontánně nebo jako následek úrazu nebo chirurgického výkonu. Substituční terapií se zvýší hladina faktoru VIII v plasmě, což umožní dočasnou korekci nedostatku faktoru a úpravu sklonů ke krvácení.

Klinická účinnost

Údaje v tabulce níže se vztahují k údajům od PUP a PTP získaným ve studiích přípravku ReFacto AF u pacientů < 12 let.

Výsledky o spotřebě a účinnosti u pediatrické populace

	PTP < 6 let	PTP 6 až < 12 let	PUP < 6 let
Dávka podle hmotnosti (IU/kg) na profylaktickou infuzi ^a medián (min, max)	N=14 36 IU/kg (28, 51)	N=13 32 IU/kg (21, 49)	N=22 46 IU/kg (17, 161)
Celková vypočtená roční četnost krvácení (ABR) u všech subjektů ^b medián (min, max)	--	--	N=23 3,17 (0,0, 39,5)
Celková vypočtená roční četnost krvácení u subjektů, které ohlásily dodržování režimu léčby dle potřeby ve výchozím stavu ^c medián (min, max)	N=5 41,47 (1,6, 50,6)	N=9 25,22 (0,0, 46,6)	--
Celková vypočtená roční četnost krvácení u subjektů, které ohlásily dodržování režimu profylaktické léčby ve výchozím stavu ^c medián (min, max)	N=13 1,99 (0,0, 11,2)	N=9 5,55 (0,0, 13,0)	--
Dávka podle hmotnosti (IU/kg) na krvácivou příhodu k léčbě krvácení medián (min, max)	N=13 35 IU/kg (28, 86)	N=14 33 IU/kg (17, 229)	N=21 55 IU/kg (11, 221)
% případů krvácení úspěšně vyléčených po ≤ 2 infuzích	98,7 %	98,8 %	96,7 %

^a Dávka a frekvence přípravku ReFacto AF předepisované ve studii závisely na rozhodnutí zkoušejícího a místních standardech péče.

^b Subjekty ve studii PUP neměly povinnost dodržovat pravidelnou a kontinuální profylaktickou léčbu, avšak s výjimkou jednoho subjektu (pouze s léčbou dle potřeby (OD)) dostávala většina subjektů pravidelné profylaktické infuze. Několik subjektů nejprve dostávalo infuze OD, ale v průběhu studie přešlo k profylaktické léčbě, a některé subjekty dostávaly pouze sporadické profylaktické infuze.

^c Subjekty ve studii PTP podávaly hlášení o svém způsobu léčby faktorem VIII (profylaktický nebo dle potřeby) ve výchozím stavu a pro účast ve studii nebylo vyžadováno, aby u tohoto způsobu léčby zůstávaly. Dávka a frekvence přípravku ReFacto AF předepisované ve studii závisely na rozhodnutí zkoušejícího a místních standardech péče.

Zkratky: ABR = vypočtená roční četnost krvácení

Inhibice faktoru VIII

Dříve léčení pacienti

Ve spojeném souboru dat 591 PTP léčených přípravkem ReFacto (1 klinická studie) nebo přípravkem ReFacto AF (6 klinických studií) bylo 10 (1,7 %) případů s potvrzenou přítomností inhibitorů faktoru VIII (1 s vysokými titry (≥ 5 BU/ml), 9 s nízkými titry (< 5 BU/ml)).

V klinické studii s přípravkem ReFacto AF u dříve léčených pacientů (PTP) (faktor VIII:C ≤ 2 %) byla incidence inhibitorů faktoru VIII primárním bezpečnostním cílovým parametrem. Byly pozorovány dva výskytupřechodných inhibitorů nízkého titru bez klinických projevů ve studii 94 pacientů s mediánem expozice přípravku ReFacto AF 76 dnů expozice (ED – exposure days, rozmezí 1-92), což odpovídalo výskytu inhibitorů 2,2 % ve sledované populaci 89 pacientů s minimálně 50 ED. V podpůrné studii s ReFacto AF byl pozorován 1 inhibitor vzniklý *de novo* a

2 případy rekurentních inhibitorů (všechny s nízkým titrem, stanoveno centrální laboratoří) ve sledované populaci 110 pacientů (PTP) (faktor VIII:C \leq 2 %); medián expozice 58 ED (rozmezí 5-140). Z tohoto souboru mělo 98 pacientů minimálně 50 ED přípravku ReFacto AF. Devadesát osm (98) z původních 110 pacientů pokračovalo v léčbě ve druhé podpůrné studii a mělo následnou rozšířenou expozici přípravku ReFacto AF s mediánem dalších 169 ED (rozmezí 9-425). Během tohoto prodlouženého sledování byl pozorován navíc jeden (1) *de novo* inhibitor nízkého titru.

V klinické studii u 30 PTP s hemofilií A (faktor VIII:C \leq 2 %) léčených přípravkem ReFacto AF, kteří podstoupili velký chirurgický výkon, byl pozorován 1 inhibitor nízkého titru .

V klinické studii s přípravkem ReFacto u 113 PTP (faktor VIII: C < 2 %) byl pozorován 1 inhibitor vysokého titru. .

V klinické studii přípravku ReFacto AF u pediatrických PTP (< 12 let, N=37 a faktor VIII:C < 1 %) bylo primárním bezpečnostním cílovým parametrem procento pacientů s klinicky významným rozvojem inhibitorů. Žádný pacient nesplnil kritéria klinicky významné inhibice faktoru VIII definovaná protokolem. U 2 pacientů (< 6 let) byl pozorován přechodný rozvoj inhibitorů faktoru VIII nízkého titru. U obou pacientů byl při stejné návštěvě (ED 10–15) zjištěn pokles v recovery, test na inhibitory byl pozitivní a následně bylo dosaženo předpokládané recovery. U žádného pacienta nenastaly klinické projevy inhibice faktoru VIII a žádný pacient nepodstoupil žádnou zvláštní léčbu této příhody.

Navození imunotolerance

Údaje týkající se imunotoleranční léčby (ITI, Immune Tolerance Induction) byly shromážděny od pacientů s hemofilií A, u kterých se rozvinuly inhibitory faktoru VIII. Údaje o ITI od 25 pacientů byly hodnoceny jako součást pilotní studie přípravku ReFacto u PUP (15 inhibitorů vysokého titru, 10 inhibitorů nízkého titru). Z těchto 25 pacientů mělo 20 pacientů pokles titrů inhibitoru na < 0,6 BU/ml, z nichž původně 11 z 15 mělo vysoký titr (\geq 5 BU/ml) a 9 z 10 pacientů mělo nízký titr. Z 6 pacientů, u nichž se rozvinuly inhibitory s nízkým titrem, avšak nebyla jim podána ITI, došlo u 5 k podobným poklesům titru. Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé výsledky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry přípravku ReFacto odvozené ze zkřížené studie přípravku ReFacto a koncentráty faktoru VIII vyrobeného z plasmy za použití chromogenní metody (viz bod 4.2) u 18 dříve léčených pacientů jsou seřazeny v následující tabulce.

Farmakokinetické parametry přípravku ReFacto u dříve léčených pacientů s hemofilií A			
PK parametr	Průměr	SD	Medián
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
Recovery (vzestup IU/dl v FVIII:C na IU/kg podaného FVIII)	2,4	0,38	2,5

Zkratky: AUC_t = plocha pod křivkou plasmatických koncentrací – od nuly až do poslední měřitelné koncentrace; t_{1/2} = poločas vylučování; CL = clearance; FVIII:C = aktivita FVIII; MRT = střední residenční doba

Ve studii, v níž byly měřeny aktivity přípravků ReFacto AF, ReFacto a faktoru VIII chromogenní metodou, byla prokázána bioekvivalence přípravku ReFacto AF a ReFacto. Poměry geometrických středních hodnot nejmenších čtverců přípravku ReFacto AF k přípravku ReFacto činily 100,6 % pro recovery, 99,5 % pro AUC_t a 98,1 % pro AUC_∞ (plocha pod křivkou plasmatické koncentrace od času nula do konce). Odpovídající 90 % interval spolehlivosti geometrických průměrů poměru přípravku

ReFacto AF k přípravku ReFacto byl v bioekvivalenčním okně 80 % - 125 % a demonstroval bioekvivalenci přípravku ReFacto AF s přípravkem ReFacto.

Ve zkřížené farmakokinetické studii byly stanovovány farmakokinetické parametry přípravku ReFacto AF vzhledem k úvodním hodnotám a sledovány u 25 dříve léčených pacientů (≥ 12 let) po opakovaném podávání přípravku ReFacto AF po dobu šesti měsíců. Poměry geometrických středních hodnot nejmenších čtverců vzhledem k úvodním hodnotám v 6. měsíci činily 107 % pro recovery, 100 % pro AUC_t a 104 % pro AUC_{∞} . Odpovídající 90% interval spolehlivosti poměrů v 6. měsíci vzhledem k úvodním hodnotám činil pro výše uvedené farmakokinetické parametry uvnitř ekvivalenčního okna 80 %-125 %. To indikuje změny ve farmakokinetických vlastnostech přípravku ReFacto AF, které nejsou závislé na čase.

Ve stejné studii u 30 dříve léčených pacientů (≥ 12 let) při použití standardního bioekvivalenčního přístupu, kdy byla stanovována účinnost přípravku ReFacto AF a nezkráceného rekombinantního faktoru VIII (FLrFVIII) a FVIII měřením plasmatických vzorků v centrální laboratoři jednofázovou koagulační metodou, byl shledán přípravek ReFacto AF farmakokineticky ekvivalentní s FLrFVIII.

U předtím neléčených pacientů (PUP) byly farmakokinetické parametry přípravku ReFacto stanoveny chromogenní metodou. Tito pacienti ($n=59$; průměrný věk $10 \pm 8,3$ měsíců) měli v týdnu 0 střední recovery $1,5 \pm 0,6$ IU/dl na IU/kg (rozmezí 0,2 až 2,8 IU/dl na IU/kg), která byla nižší než u dříve léčených pacientů (PTP) přípravkem ReFacto v týdnu 0 se střední recovery $2,4 \pm 0,4$ IU/dl na IU/kg (rozmezí 1,1 až 3,8 IU/dl na IU/kg). U PUP byla střední recovery stabilní v čase (5 návštěv v průběhu 2 let) a pohybovala se v rozmezí od 1,5 do 1,8 IU/dl na IU/kg. Farmakokinetické modelování populace s použitím údajů od 44 PUP vedlo ke střednímu očekávanému poločasu $8,0 \pm 2,2$ hodin.

Ve studii přípravku ReFacto AF u 19 PUP byla recovery na začátku studie u 17 dětí ve věku mezi 28 dny a méně než 2 roky $1,32 \pm 0,65$ IU/dl na IU/kg a u 2 dětí ve věku 2 až < 6 let byla 1,7 a 1,8 IU/dl na IU/kg. S výjimkou případů, u kterých se vyskytly inhibitory, byla střední recovery v průběhu času stabilní (6 návštěv ve 2letém období) a konkrétní hodnoty se nacházely mezi 0 (za přítomnosti inhibitorů) a 2,7 IU/dl na IU/kg.

Ve studii 37 pediatrických PTP byly po dávce 50 IU/kg pozorovány farmakokinetické parametry přípravku ReFacto AF uvedené v tabulce níže.

Průměr \pm SD farmakokinetických parametrů faktoru VIII po jedné dávce 50 IU/kg pediatrickým PTP		
PK parametr	Počet subjektů	Průměr ^a \pm SD
Recovery, IU/dl na IU/kg		
Věk < 6 let	17	1,7 \pm 0,4
Věk 6 až < 12 let	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 Geometrický průměr (geometrický CV%) pro všechny parametry, až na aritmetický průměr \pm SD pro přírůstkovou recovery a $t_{1/2}$.

^b Pouze pacienti ve věku 6 až < 12 let.

Zkratky: C_{max} , maximální pozorovaná koncentrace v plazmě; CV, koeficient variance; AUC_{inf} , plocha pod profilem plasmatické koncentrace v čase z časového bodu nula extrapolovaná do nekonečna; $t_{1/2}$, terminální poločas; CL, clearance; V_{ss} , objem distribuce ve stabilním stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nebyly provedeny žádné studie karcinogenního potenciálu ani reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharosa
Dihydrát chloridu vápenatého
Histidin
Polysorbát 80
Chlorid sodný

Rozpouštědlo

Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky včetně jiných infuzních roztoků.

Smí se použít pouze dodaný infuzní set, neboť se může vyskytnout selhání léčby jako důsledek adsorpce lidského koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infuzního vybavení.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek může být jednorázově vyjmut z chladničky a uložen při pokojové teplotě (do 25 °C), maximálně na dobu 3 měsíců. Na konci tohoto období nesmí být přípravek vrácen zpět do chladničky, ale musí být spotřebován nebo zlikvidován.

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla doložena na dobu 3 hodin při teplotě do 25 °C.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Přípravek neobsahuje protimikrobní přísadu a rekonstituovaný přípravek musí být použitý ihned, nejpozději však do 3 hodin po rozpuštění. Jiné doby a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Přípravek neobsahuje protimikrobní přísadu a rekonstituovaný přípravek musí být použitý ihned, nejpozději však do 3 hodin po rozpuštění nebo po odstranění šedého víčka. Jiné doby a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Uchovávejte a převázejte chlazené (2°C - 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte přípravek ve vnější krabičce, aby byl chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
250 IU, 500 IU, 1000 IU nebo 2000 IU prášku v 10 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butyl) a odtrhávacím uzávěrem (hliník) a 4 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (butyl), krytem hrotu (butyl) a sterilním adaptérem lahvičky, sterilní infuzní souprava, alkoholem napuštěné tampony, náplast a gázový polštářek.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU nebo 3000 IU lyofilizovaného prášku ve vrchním zásobníku a 4 ml rozpouštědla ve spodním zásobníku předplněné injekční stříkačky (sklo třídy I) s butylovým pryžovým pístem a uzávěrem, jedno táhlo s pístem k sestavení, polypropylenové odvodušněné sterilní víčko, sterilní infuzní souprava, alkoholem napuštěné tampony, náplast a gázový polštářek.

Velikost balení: 1 souprava.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Lyofilizovaný prášek v injekční lahvičce se musí rekonstituovat přiloženým rozpouštědlem [roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)] z dodané předplněné injekční stříkačky za použití sterilního adaptéru lahvičky. Lahvičkou jemně otácejte, až se veškerý prášek rozpustí. Další informace o rekonstituci a podání jsou, prosím, k dispozici v příbalové informaci, viz bod 3.

Po rozpuštění se roztok nasaje zpět do injekční stříkačky. Roztok je čirý nebo mírně opalescentní a bezbarvý. Pokud roztok obsahuje viditelné částice nebo je pozorováno zbarvení, musí být zlikvidován.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Lyofilizovaný prášek ve vrchním zásobníku předplněné injekční stříkačky musí být rozpuštěn v rozpouštědle [roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)] ve spodním zásobníku předplněné injekční stříkačky. Předplněnou injekční stříkačkou jemně otácejte, až se veškerý prášek rozpustí. Další informace o rekonstituci a podání jsou, prosím, k dispozici v příbalové informaci, viz bod 3.

Po rekonstituci bude roztok čirý nebo mírně opalescentní a bezbarvý. Pokud roztok obsahuje viditelné částice nebo je pozorováno zbarvení, musí být zlikvidován.

Přípravek po rozpuštění obsahuje polysorbát 80, o němž je známo, že zvyšuje míru vyluhování bis (2-ethylhexyl) ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Toto je třeba mít na mysli při přípravě a podávání přípravku, jakož i při délce jeho uchovávání v obalu z PVC po rekonstituci. Je důležité přesně dodržovat doporučení uvedená v bodě 6.3.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. dubna 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 15. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. srpna 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.