PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU* moroktokoga alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 62,5 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU* moroktokoga alfa**.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 125 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU* moroktokoga alfa**.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 250 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jedna bočica nominalno sadrži 2000 IU* moroktokoga alfa**.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 500 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 250 IU* moroktokoga alfa**.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 62,5 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 500 IU* moroktokoga alfa**.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 125 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 1000 IU* moroktokoga alfa**.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 250 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 2000 IU* moroktokoga alfa**.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 500 IU moroktokoga alfa.

ReFacto AF 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka nominalno sadrži 3000 IU* moroktokoga alfa**.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži približno 750 IU moroktokoga alfa.

* Jačina (internacionalne jedinice) je određena pomoću kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka ReFacto AF je 7600-13 800 IU/mg proteina.

** Ljudski faktor koagulacije VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO). Moroktokog alfa je glikoprotein od 1438 aminokiselina čiji je slijed usporediv

s oblikom 90 + 80 kDa faktora VIII (tj. delecijom B-domene) i s postranslacijskim promjenama koje su slične onima kod molekule dobivene iz plazme.

Proces proizvodnje lijeka ReFacto izmijenjen je kako bi se tijekom postupka kultivacije stanica, pročišćavanja i konačne formulacije uklonili svi egzogeni proteini ljudskog ili životinjskog porijekla; te je istovremeno zaštićeni naziv promijenjen u ReFacto AF.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Nakon rekonstitucije, 1,27 mmol (29 mg) natrija po bočici ili napunjenoj štrcaljki.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Bijeli do gotovo bijeli kolačić/prašak
Bistro, bezbojno otapalo

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Bijeli do gotovo bijeli kolačić/prašak u gornjoj komori napunjene štrcaljke
Bistro, bezbojno otapalo u donjoj komori napunjene štrcaljke

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII).

ReFacto AF je pogodan za primjenu u odraslih i djece svih dobi, uključujući novorođenčad.

ReFacto AF ne sadrži von Willebrandov faktor pa stoga nije indiciran u von Willebrandovoj bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije A.

Nadzor liječenja

Savjetuje se odgovarajuće određivanje razina faktora VIII tijekom liječenja kako bi se vodilo određivanje doze koja se primjenjuje i učestalost ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu varirati u svom odgovoru na faktor VIII iskazujući različite poluvijekove i razine povrata. Doza koja se temelji na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu kod pothranjenih bolesnika ili bolesnika prekomjerne tjelesne težine. Posebice u slučaju većih kirurških intervencija neizostavno je precizno praćenje nadomjesne terapije putem testova koagulacije (aktivnost plazmatskog faktora VIII).

Kod praćenja razine aktivnosti faktora VIII u bolesnika tijekom liječenja lijekom ReFacto AF, izričito se preporučuje uporaba kromogenog testa. Prilikom primjene *in vitro* jednofaznog testa zgrušavanja na temelju tromboplastinskog vremena (aPTT) za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu znatno utjecati i vrsta aPTT reagensa i referentni standard koji se koristi u testu. Također može biti značajnih razlika između rezultata testa dobivenih jednofaznim testom zgrušavanja na temelju aPTT-a i kromogenog testa. Obično su rezultati

jednofaznog testa zgrušavanja krvi 20-50% niži od rezultata testa s kromogenim supstratom. Da bi se korigiralo ovo nepodudaranje, može se uporabiti laboratorijski standard za ReFacto AF (vidjeti dio 5.2). To je posebice važno prilikom promjene laboratorija i/ili korištenog reagensa.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika. Primijenjene doze treba titrirati prema kliničkom odgovoru bolesnika. Ako je prisutan inhibitor, mogu biti potrebne više doze ili odgovarajuće specifično liječenje.

Broj jedinica primijenjenog faktora VIII izražen je u međunarodnim jedinicama (IU), koje se odnose na standard SZO-a za lijekove s faktorom VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na Međunarodni standard za faktor VIII u plazmi). Djelovanje jednog IU faktora VIII odgovara količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Drugi lijek s moroktokogom alfa odobren za primjenu izvan Europe ima različitu jačinu dodijeljenu prema proizvodnom standardu jačine kalibriranom prema Međunarodnom standardu SZO-a pomoću jednofaznog testa zgrušavanja krvi; taj se lijek prepoznaje po zaštićenom nazivu XYNTHA. Zbog razlike u metodama koje su se rabile za dodjeljivanje jačine lijekovima XYNTHA i ReFacto AF, 1 IU lijeka XYNTHA (kalibrirano jednofaznim testom) približno odgovara 1,38 IU lijeka ReFacto AF (kalibrirano kromogenim testom). Ako se bolesniku koji se obično liječi lijekom XYNTHA propiše ReFacto AF, nadležni liječnik može razmotriti prilagodbu preporučenih doza na temelju vrijednosti povrata faktora VIII.

Ovisno o režimu koji trenutno primaju, pojedinim osobama s hemofilijom A treba savjetovati da na putovanje ponesu odgovarajuću zalihu lijeka s faktorom VIII za predviđeno liječenje. Bolesnicima također treba savjetovati da prije putovanja potraže savjet svog liječnika.

Liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom nalazu da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza određuje se pomoću sljedeće formule:

Potreban broj jedinica (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (% ili IU/dl) x 0,5 (IU/kg po IU/dl), gdje 0,5 IU/kg po IU/dl predstavlja recipročnu vrijednost povrata po jedinici doze koji se općenito opaža nakon infuzije faktora VIII.

Količinu koja će se primijeniti i učestalost primjene uvijek treba odrediti prema kliničkoj učinkovitosti u pojedinom slučaju.

U slučaju krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadanih razina u plazmi (u % normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća tablica može poslužiti kao smjernica za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Stupanj krvarenja/ vrsta kirurškog postupka	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/ Trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili krvarenje u usnoj šupljini	20-40	Ponoviti svakih 12-24 sata. Najmanje 1 dan do prestanka epizode krvarenja praćenog bolom ili do izlječenja.
Opsežnija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematom	30-60	Ponoviti infuziju svakih 12-24 sata tijekom 3-4 dana ili više do prestanka bola i akutne onesposobljenosti.
Životno opasna krvarenja	60-100	Ponoviti infuziju svakih 8-24 sata do prestanka prijetnje.
Kirurški postupak		
Manji kirurški postupak uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, do izlječenja.
Veći kirurški postupak	80-100 (prije i poslije operacije)	Ponoviti infuziju svakih 8-24 sata do odgovarajućeg cijeljenja rane, a potom terapija još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održala na 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u vremenskim razmacima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, osobito kod mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci između doza ili više doze.

Pedijatrijska populacija

Kad se lijekom ReFacto AF liječe mlađa djeca (u dobi do 6 godina), može se očekivati da će biti potrebna viša doza od one koja se primjenjuje kod odraslih i starije djece (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

Klinička ispitivanja nisu uključila ispitanike starije od 65 godina i više. Općenito, odabir doze za starijeg bolesnika treba se temeljiti na individualnom pristupu.

Oštećenje bubrega ili jetre

Prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre nije ispitana u kliničkim ispitivanjima.

Način primjene

Intravenska primjena.

ReFacto AF se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom nekoliko minuta nakon rekonstitucije liofiliziranog praška za injekciju s otopinom za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) (priložena). Brzinu primjene treba podesiti na razinu koja je bolesniku ugodna.
Za osobe koje nisu zdravstveni radnici, a primjenjuju lijek, preporučuje se odgovarajuća obuka.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na protein hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici mogu zalijepiti jednu od samoljepivih naljepnica koje se nalaze na bočici ili napunjenoj štrcaljki da bi zabilježili broj serije u svoj dnevnik ili za prijavu bilo kakvih nuspojava.

Preosjetljivost

S lijekom Refacto AF opažene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Lijek sadrži proteine hrčka u tragovima. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima treba savjetovati da odmah prestanu uzimati lijek i obrate se svom liječniku. Bolesnike treba obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti standardno medicinsko liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti su inhibitori obično IgG imunoglobulini usmjereni protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količinase određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti, ali nastavlja se tijekom života iako je manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Prijave izostanka učinka

Prijave izostanka učinka, uglavnom u bolesnika koji su primali profilaksu, zaprimljene su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka ReFacto u promet. Zabilježeni izostanak učinka lijeka ReFacto opisan je kao krvarenje u ciljne zglobove, krvarenje u nove zglobove ili subjektivan osjećaj bolesnika da je nastupilo novo krvarenje. Kad se propisuje ReFacto AF, važno je pojedinačno titrirati i pratiti razinu faktora kod svakog bolesnika da bi se osigurao odgovarajući terapijski odgovor (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

Kod bolesnika s postojećim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, nadomjesna terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera (vidjeti dio 4.8).

Sadržaj natrija

Nakon rekonstitucije ovaj lijek sadrži 1,27 mmol (29 mg) natrija po bočici ili napunjenoj štrcaljki, što odgovara 1,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Ovisno o tjelesnoj težini bolesnika i doziranju lijeka ReFacto AF, bolesnici mogu primiti više bočica lijeka ili napunjenih štrcaljki. To je potrebno uzeti u obzir ako je bolesnik na prehrani s niskim udjelom soli.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s faktorom VIII, stoga nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, nema dostupnog iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ReFacto AF ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimice, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) nisu opažene često uz ReFacto, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije uključujući šok (vidjeti dio 4.4).

U lijeku ReFacto AF može u tragovima biti prisutan protein hrčka. Razvoj protutijela na protein hrčka opažen je vrlo rijetko, ali nije bilo kliničkih posljedica. U ispitivanju lijeka ReFacto, dvadeset od 113 (18%) prethodno liječenih bolesnika imalo je povišen titar anti-CHO protutijela, bez ikakvog vidljivog kliničkog učinka.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući lijekom ReFacto AF. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje se može manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tabelirani popis nuspojava

Tablica prikazana u nastavku u skladu je s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma). Učestalosti su procijenjene u skladu sa sljedećom konvencijom: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10) i manje često (≥ 1/1000 i < 1/100). Tablica navodi nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima s lijekom ReFacto ili ReFacto AF. Učestalosti se temelje na štetnim događajima nastalim tijekom liječenja zbog bilo kojeg uzroka u udruženim kliničkim ispitivanjima na 765 bolesnika.

Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često ≥ 1/10**	**Često ≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Inhibicija faktora VIII (PUPs)*		Inhibicija faktora VIII (PTPs)*
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	periferna neuropatija; pospanost; disgeuzija
Srčani poremećaji			angina pektoris; tahikardija; palpitacije
Krvožilni poremećaji		krvarenje: hematomi	hipotenzija; tromboflebitis; navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj		dispneja
Poremećaji probavnog sustava		proljev; povraćanje; bol u abdomenu; mučnina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		urtikarija; osip; pruritus	hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	zimica; reakcija povezana s mjestom ulaza katetera	astenija; reakcija na mjestu primjene injekcije; bol na mjestu primjene injekcije; upala na mjestu primjene injekcije
Pretrage		pozitivan test na protutijela; pozitivan test na protutijela na faktor VIII	povišena aspartat aminotransferaza; povišena alanin aminotransferaza; povišen bilirubin u krvi; povišena kreatinin fosfokinaza u krvi

* Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. *previously-treated patients*), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. *previously-untreated patients*)

Pedijatrijska populacija

Za jedan slučaj ciste u 11-godišnjeg bolesnika i jedan slučaj opisan kao smetenost u 13-godišnjeg bolesnika zabilježeno je da postoji mogućnost povezanosti s liječenjem lijekom ReFacto AF.

Sigurnost lijeka ReFacto AF bila je procijenjena tijekom ispitivanja provedenih na prethodno liječenim odraslim osobama te prethodno liječenoj djeci i adolescentima (n = 18, u dobi od 12 do 16 godina u jednom ispitivanju i n = 49, u dobi od 7 do 16 godina u potpornom ispitivanju) uz tendenciju prema većoj učestalosti nuspojava u djece u dobi od 7 do 16 godina u usporedbi s odraslima. Dodatno iskustvo o sigurnosti primjene u djece prikupljeno je tijekom ispitivanja koja su obuhvatila prethodno liječene (n = 18 u dobi < 6 godina i n = 19 u dobi od 6 do < 12 godina) i prethodno neliječene (n = 23 u dobi < 6 godina) bolesnike te ono podržava sigurnosni profil sličan onome koji je zabilježen u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan simptom predoziranja s lijekovima s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka: B02BD02.

ReFacto AF sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII bez B-domene (moroktokog alfa). To je glikoprotein približne molekularne mase od 170 000 Da koji se sastoji od 1438 aminokiselina. ReFacto AF ima funkcionalne značajke usporedive s onima endogenog faktora VIII. Aktivnost faktora VIII jako je smanjena u bolesnika s hemofilijom A pa je stoga neophodna nadomjesna terapija.

Kad se primijeni infuzijom bolesniku s hemofilijom, faktor VIII veže se za von Willebrandov faktor prisutan u krvotoku bolesnika.

Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, ubrzavajući pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin i nastaje ugrušak. Hemofilija A je spolno vezan nasljedni poremećaj koagulacije krvi koji nastaje zbog snižene razine faktora VIII:C i rezultira profuznim krvarenjem u zglobove, mišiće i unutarnje organe, bilo spontano ili kao posljedica slučajnih ili kirurških trauma. Nadomjesnom terapijom u plazmi se povisuju razine faktora VIII, što omogućuje privremenu korekciju nedostatka tog faktora i korekciju sklonosti krvarenju.

Klinička djelotvornost

Podaci u tablici ispod odnose se na podatke o prethodno neliječenim bolesnicima i prethodno liječenim bolesnicima obuhvaćenim ispitivanjima lijeka ReFacto AF na bolesnicima u dobi < 12 godina.

Rezultati upotrebe i djelotvornosti u pedijatrijskoj populaciji

	Prethodno liječeni bolesnici < 6 godina	**Prethodno liječeni bolesnici 6 do < 12 godina**	**Prethodno neliječeni bolesnici < 6 godina**
Doza prema težini (IU/kg) po profilaktičkoj infuziji [a] medijan (minimum, maksimum)	N = 14 36 IU/kg (28, 51)	N = 13 32 IU/kg (21, 49)	N = 22 46 IU/kg (17,161)
Ukupni ABR svih ispitanika [b] medijan (minimum, maksimum)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Ukupni ABR za ispitanike koji su izjavili na početku da slijede režim liječenja prema potrebi [c] medijan (minimum, maksimum)	N = 5 41,47 (1,6; 50,6)	N = 9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Ukupni ABR za ispitanike koji su izjavili na početku da slijede profilaktički režim liječenja [c] medijan (minimum, maksimum)	N = 13 1,99 (0,0; 11,2)	N = 9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Doza prema težini (IU/kg) po epizodi krvarenja za liječenje krvarenja medijan (minimum, maksimum)	N = 13 35 IU/kg (28, 86)	N = 14 33 IU/kg (17, 229)	N = 21 55 IU/kg (11, 221)
% krvarenja koja su uspješno liječena s ≤ 2 infuzije	98,7 %	98,8 %	96,7 %

ABR = anualizirana stopa krvarenja (engl. *annualized bleed rate*)

[a] Tijekom trajanja ispitivanja doza i učestalost primjene lijeka ReFacto AF bile su propisane po nahođenju ispitivača prema lokalnom standardnom liječenju.

[b] Ispitanici uključeni u ispitivanje provedeno na prethodno neliječenim bolesnicima nisu se morali pridržavati redovnog kontinuiranog profilaktičkog liječenja. Međutim, uz iznimku jednog ispitanika (koji je liječen samo prema potrebi), većina ispitanika redovno je primala profilaktičke infuzije. Nekoliko njih započelo je s infuzijama primljenim prema potrebi, ali su prešli na profilaktičko liječenje tijekom sudjelovanja u ispitivanju, dok su neki od njih samo povremeno primali profilaktičke infuzije.

[c] Ispitanici uključeni u ispitivanje provedeno na prethodno liječenim bolesnicima prijavili su na početku modalitet svog liječenja faktorom VIII (profilaktičkog ili prema potrebi) i nisu morali održavati taj modalitet kao uvjet sudjelovanja u ispitivanju. Tijekom trajanja ispitivanja doza i učestalost primjene lijeka ReFacto AF bile su propisane po nahođenju ispitivača prema lokalnom standardnom liječenju.

Važno je napomenuti da anualizirana stopa krvarenja nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

Izazivanje imunološke tolerancije

Podaci o izazivanju imunološke tolerancije (ITI) prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore na faktor VIII. U sklopu pivotalnog ispitivanja s ReFactom u prethodno neliječenih bolesnika pregledani su podaci o izazivanju imunološke tolerancije u 25 bolesnika (15 s visokim titrom, 10 s niskim titrom. Od tih 25 bolesnika, 20 ih je imalo smanjenje titra inhibitora na < 0,6 BU/ml, od njih je inicijalno 11 od 15 imalo visoki titar (≥5 BU/ml), a 9 od 10 niski titar. Od 6 bolesnika koji su razvili niski titar inhibitora, ali nisu primili ITI, 5 ih je imalo slično snižavanje titra. Nisu dostupni podaci o dugoročnom ishodu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka ReFacto, izvedena iz ukriženog ispitivanja lijeka ReFacto i

koncentrata FVIII dobivenog iz plazme, pomoću testa kromogenim supstratom (vidjeti dio 4.2), u 18 prethodno liječenih bolesnika navedena su u tablici niže.

Procjene farmakokinetičkih parametara za ReFacto u prethodno liječenih bolesnika s hemofilijom A			
PK parametar	Srednja vrijednost	SD	Medijan
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
povrat (IU/dl povećanje FVIII:C po IU/kg danog FVIII)	2,4	0,38	2,5

Kratice: AUC_t = površina ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena od nule do posljednje mjerljive koncentracije; $t_{½}$ = poluvijek; CL = klirens; FVIII:C = FVIII aktivnost; MRT = srednja vrijednost vremena zadržavanja

U ispitivanju u kojem su jačina lijeka ReFacto AF, ReFacto i aktivnost FVIII u plazmi bolesnika bile mjerene pomoću testa s kromogenim supstratom, pokazalo se da je ReFacto AF bioekvivalentan lijeku ReFacto. Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata za ReFacto AF i ReFacto iznosili su 100,6%, 99,5% za AUC_t i 98,1% za povrat, AUC_t i AUC_∞ (površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od vremena nula do beskonačno). Odgovarajući 90%-tni intervali pouzdanosti za omjere geometrijskih srednjih vrijednosti za ReFacto AF i ReFacto bili su unutar raspona bioekvivalencije od 80% do 125%, pokazujući da su ReFacto AF i ReFacto bioekvivalentni.

U ukriženom farmakokinetičkom ispitivanju, farmakokinetički parametri za ReFacto AF bili su određeni na početku u 25 prethodno liječenih bolesnika (≥ 12 godina) i praćeni nakon ponavljane primjene lijeka ReFacto AF tijekom šest mjeseci. Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata farmakokinetičkih parametara u 6. mjesecu naspram početnih iznosili su 107%, 100% za AUC_t i 104% za povrat, AUC_t i AUC_∞. Odgovarajući 90%-tni intervali pouzdanosti omjera vrijednosti u 6. mjesecu i na početku za gornje farmakokinetičke parametre bili su unutar raspona ekvivalencije od 80% do 125%. To pokazuje da farmakokinetička svojstva lijeka ReFacto AF nisu podložna promjeni tijekom vremena.

U istom ispitivanju u kojem su jačina lijeka ReFacto AF i komparatora pune duljine za rekombinantni faktor VIII (FLrFVIII) te aktivnost FVIII u uzorcima plazme bolesnika bili određeni pomoću istog testa zgrušavanja krvi u jednom koraku u središnjem laboratoriju, pokazalo se da je ReFacto AF farmakokinetički ekvivalentan FLrFVIII u 30 prethodno liječenih bolesnika (≥ 12 godina) korištenjem standardnog bioekvivalencijskog pristupa.

U prethodno neliječenih bolesnika farmakokinetički parametri lijeka ReFacto bili su procijenjeni pomoću kromogenog testa. Ti su bolesnici (n=59; medijan dobi 10 ± 8,3 mjeseci) imali srednju vrijednost prirasta po jedinici doze u 0. tjednu od 1,5 ± 0,6 IU/dl po IU/kg (u rasponu od 0,2 do 2,8 IU/dl po IU/kg) koji je bio niži od onog dobivenog u 0. tjednu u prethodno liječenih bolesnika koji su primali ReFacto sa srednjim povratom od 2,4 ± 0,4 IU/dl po IU/kg (u rasponu od 1,1 do 3,8 IU/dl po IU/kg). U prethodno neliječenih bolesnika, srednja vrijednost povrata bila je stabilna tijekom vremena (5 kontrola u razdoblju od 2 godine) i kretao se u rasponu od 1,5 do 1,8 IU/dl po IU/kg. Modeliranjem populacijske farmakokinetike pomoću podataka prikupljenih u 44 prethodno neliječena bolesnika srednja vrijednost procijenjenog poluvijeka iznosi 8,0 ± 2,2 sati.

U ispitivanju lijeka ReFacto AF provedenom na 19 prethodno neliječenih bolesnika, povrat u 17 djece u dobi od 28 dana do manje od 2 godine iznosio je 1,32 ± 0,65 IU/dl po IU/kg na početku ispitivanja, dok je povrat u 2 djeteta u dobi od 2 do < 6 godina iznosio 1,7 IU/dl po IU/kg, odnosno 1,8 IU/dl po IU/kg. Osim u slučajevima u kojima su otkriveni inhibitori, srednja vrijednost povrata bila je stabilna tijekom vremena (6 kontrola u razdoblju od 2 godine), a pojedinačne vrijednosti kretale su se u rasponu od 0 (u prisutnosti inhibitora) do 2,7 IU/dl po IU/kg.

Farmakokinetički parametri lijeka ReFacto AF, zabilježeni nakon doze od 50 IU/kg u ispitivanju provedenom na 37 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika, prikazani su u tablici ispod.

Srednja vrijednost ± SD za farmakokinetičke parametre FVIII nakon pojedinačne doze od 50 IU/kg u prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika		
PK parametar	Broj ispitanika	Srednja vrijednost[a] ± SD
Povrat, IU/dl po IU/kg		
U dobi < 6 godina	17	1,7 ± 0,4
U dobi od 6 do < 12 godina	19	2,1 ± 0,8
C_{max}, IU/ml[b]	19	0,9 (45)
AUC_{inf}, IU·h/ml[b]	14	9,9 (41)
$t_{½}$, h[b]	14	9,1 ± 1,9
CL, ml/h/kg[b]	14	4,4 (30)
V_{ss}, ml/kg[b]	14	56,4 (15)

[a] Geometrijska srednja vrijednost (geometrijski CV%) za sve, osim za aritmetičku sredinu ± SD za prirast po jedinici doze i $t_{½}$.
[b] Samo bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina.
Kratice: C_{max}, maksimalna zabilježena koncentracija u plazmi; CV, koeficijent varijacije; AUC_{inf}, površina ispod krivulje za koncentraciju u plazmi - vremenski profil ekstrapoliran od nule do beskonačnog vremena; $t_{½}$, terminalni poluvijek; CL, klirens; V_{ss}, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak
saharoza
kalcijev klorid dihidrat
L-histidin
polisorbat 80
natrijev klorid

Otapalo
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, uključujući druge otopine za infuziju.

Smije se upotrijebiti samo priloženi set za infuziju, zato što liječenje može biti neuspješno ako dođe do adsorpcije ljudskog koagulacijskog faktora VIII na unutarnju površinu nekog infuzijskog pribora.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Lijek se može izvaditi iz hladnjaka i čuvati u jednom razdoblju od najviše 3 mjeseca na sobnoj temperaturi (do 25°C). Na kraju tog razdoblja čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije vratiti u hladnjak, nego se mora primijeniti ili baciti.

Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 3 sata na temperaturi do 25°C.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Ovaj lijek ne sadrži konzervanse te se rekonstituirani lijek treba primijeniti odmah ili u roku od 3 sata od rekonstitucije. Drugačije vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Ovaj lijek ne sadrži konzervanse te se rekonstituirani lijek treba primijeniti odmah ili u roku od 3 sata od rekonstitucije ili uklanjanja sivog zatvarača s vrha štrcaljke. Drugačije vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
250 IU, 500 IU, 1000 IU ili 2000 IU praška u bočici (staklo tipa 1) od 10 ml s čepom (butil) i prstenom (aluminij) i 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s čepom klipa (butil), zatvaračem vrha (butil) te sterilni nastavak za bočicu za rekonstituciju, sterilni set za infuziju, vatice natopljene alkoholom, flaster i jastučić od gaze.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU ili 3000 IU liofiliziranog praška u gornjoj komori i 4 ml otapala u donjoj komori napunjene štrcaljke (staklo tipa 1) s klipovima i zatvaračem od butilne gume, jedan potisnik klipa za sklapanje, polipropilenski propusni sterilni zatvarač, sterilni set za infuziju, vatice natopljene alkoholom, flaster i jastučić od gaze.

Veličina pakiranja od 1.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Bočica s liofiliziranim praškom za injekciju lijeka mora se rekonstituirati s priloženim otapalom [otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%)] iz napunjene štrcaljke pomoću sterilnog nastavka za bočicu za rekonstituciju. Bočicu treba nježno okretati dok se sav prašak ne otopi. Molimo pogledajte dio 3. upute o lijeku za dodatne informacije o rekonstituciji i primjeni.

Nakon rekonstitucije, otopinu treba uvući natrag u štrcaljku. Otopina će biti bistra ili blago opalescentna i bezbojna. Otopinu treba baciti ako se opaze vidljive čestice ili promjena boje.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Liofilizirani prašak u gornjoj komori napunjene štrcaljke mora se rekonstituirati s priloženim otapalom [otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%)] u donjoj komori napunjene štrcaljke. Napunjenu štrcaljku treba nježno okretati dok se sav prašak ne otopi. Molimo pogledajte dio 3. upute o lijeku za dodatne informacije o rekonstituciji i primjeni.

Nakon rekonstitucije, otopina će biti bistra ili blago opalescentna i bezbojna. Otopinu treba baciti ako se opaze vidljive čestice ili promjena boje.

Lijek nakon rekonstitucije sadrži polisorbat 80, za koji je poznato da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinil klorida (PVC). To treba uzeti u obzir tijekom pripreme i primjene lijeka, uključujući proteklo vrijeme čuvanja u PVC spremniku nakon rekonstitucije. Važno je pažljivo slijediti preporuke u dijelu 6.3.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. travnja 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. travnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu/.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
SE-11276 Stockholm
Švedska

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Ireland

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Wyeth Farma S.A
Autovia del Norte A-1 Km 23
Desvio Algete Km 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Španjolska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

REFACTO AF KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

moroktokog alfa
(rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU moroktokoga alfa (približno 62,5 IU /ml nakon rekonstitucije).

1 bočica: 500 IU moroktokoga alfa (približno 125 IU /ml nakon rekonstitucije).

1 bočica: 1000 IU moroktokoga alfa (približno 250 IU /ml nakon rekonstitucije).

1 bočica: 2000 IU moroktokoga alfa (približno 500 IU /ml nakon rekonstitucije).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

saharoza,
kalcijev klorid dihidrat,
L-histidin,
polisorbat 80,
natrijev klorid
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s 250 IU moroktokoga alfa
1 bočica s 500 IU moroktokoga alfa
1 bočica s 1000 IU moroktokoga alfa
1 bočica s 2000 IU moroktokoga alfa

1 napunjena štrcaljka s 4 ml otapala
1 nastavak za bočicu
1 sterilni set za infuziju
2 vatice natopljene alkoholom
1 flaster
1 gaza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena, nakon rekonstitucije.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Ne smije se primijeniti nakon isteka roka valjanosti

Primijeniti odmah ili u roku od 3 sata nakon rekonstitucije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na temperaturi od 2°C – 8°C.
Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ReFacto AF može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednog razdoblja do 3 mjeseca.
Lijek se ne smije vratiti u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi.

Datum uklanjanja iz hladnjaka:

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Bacite svu neiskorištenu pripremljenu otopinu.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/103/001
EU/1/99/103/002
EU/1/99/103/003
EU/1/99/103/004

13. BROJ SERIJE PROIZVOĐAČA

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ReFacto AF 250
ReFacto AF 500
ReFacto AF 1000
ReFacto AF 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE LIJEKA REFACTO AF

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ReFacto AF 250 IU prašak za otopinu za injekciju

ReFacto AF 500 IU prašak za otopinu za injekciju

ReFacto AF 1000 IU prašak za otopinu za injekciju

ReFacto AF 2000 IU prašak za otopinu za injekciju

moroktokog alfa
(rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE S OTAPALOM ZA REFACTO AF

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za ReFacto AF

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. primjena, nakon rekonstitucije.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Sadrži 4 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

ReFacto AF 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

moroktokog alfa
(rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 napunjena štrcaljka: 250 IU moroktokoga alfa (približno 62,5 IU/ml nakon rekonstitucije).

1 napunjena štrcaljka: 500 IU moroktokoga alfa (približno 125 IU/ml nakon rekonstitucije).

1 napunjena štrcaljka: 1000 IU moroktokoga alfa (približno 250 IU/ml nakon rekonstitucije).

1 napunjena štrcaljka: 2000 IU moroktokoga alfa (približno 500 IU/ml nakon rekonstitucije).

1 napunjena štrcaljka: 3000 IU moroktokoga alfa (približno 750 IU/ml nakon rekonstitucije).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
saharoza
kalcijev klorid dihidrat
L-histidin
polisorbat 80
natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki FuseNGo

1 napunjena štrcaljka (250 IU praška u gornjoj komori i 4 ml otapala u donjoj komori))
1 napunjena štrcaljka (500 IU praška u gornjoj komori i 4 ml otapala u donjoj komori)
1 napunjena štrcaljka (1000 IU praška u gornjoj komori i 4 ml otapala u donjoj komori)
1 napunjena štrcaljka (2000 IU praška u gornjoj komori i 4 ml otapala u donjoj komori)
1 napunjena štrcaljka (3000 IU praška u gornjoj komori i 4 ml otapala u donjoj komori)

1 potisnik klipa
1 sterilni set za infuziju

2 vatice natopljene alkoholom
1 flaster
1 gaza
1 propusni sterilni zatvarač

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena, samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Primijeniti odmah ili u roku od 3 sata nakon rekonstitucije ili nakon uklanjanja sivog gumenog zatvarača vrha štrcaljke.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ReFacto AF može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednog razdoblja do 3 mjeseca. Lijek se ne smije vratiti u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi.

Datum uklanjanja iz hladnjaka:

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE PROIZVOĐAČA

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ReFacto AF 250
ReFacto AF 500
ReFacto AF 1000
ReFacto AF 2000
ReFacto AF 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ReFacto AF 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

moroktokog alfa
(rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 IU moroktokoga alfa za jednokratnu i.v. primjenu

500 IU moroktokoga alfa za jednokratnu i.v. primjenu

1000 IU moroktokoga alfa za jednokratnu i.v. primjenu

2000 IU moroktokoga alfa za jednokratnu i.v. primjenu

3000 IU moroktokoga alfa za jednokratnu i.v. primjenu

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

moroktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ReFacto AF i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ReFacto AF
3. Kako primjenjivati ReFacto AF
4. Moguće nuspojave
5 Kako čuvati ReFacto AF
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ReFacto AF i za što se koristi

ReFacto AF sadrži djelatnu tvar moroktokog alfa, ljudski koagulacijski faktor VIII. Faktor VIII je potreban za zgrušavanje krvi i zaustavljanje krvarenja. U bolesnika s hemofilijom A (urođenim nedostatkom faktora VIII) taj faktor ili nedostaje ili ne funkcionira ispravno.

ReFacto AF se primjenjuje za liječenje i sprječavanje krvarenja (profilaksu) u odraslih i djece svih dobi (uključujući novorođenčad) s hemofilijom A.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ReFacto AF

Nemojte primjenjivati ReFacto AF

- ako ste alergični na moroktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

- ako ste alergični na proteine hrčka.

Ako niste sigurni u vezi s ovime, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite ReFacto AF
- ako dobijete alergijsku reakciju. Neki znakovi alergijskih reakcija su otežano disanje, nedostatak zraka, oticanje, koprivnjača, svrbež, stezanje u prsnom košu, piskanje pri disanju i nizak krvni tlak. Anafilaksija je teška alergijska reakcija koja može prouzročiti poteškoće pri gutanju i/ili disanju, crvenilo i oticanje lica i/ili šaka. Ako nastupi neki od ovih znakova, odmah prekinite infuziju i obratite se liječniku ili odmah potražite hitnu medicinsku pomoć. U slučaju teških alergijskih reakcija, mora se razmotriti druga mogućnost liječenja.

- stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, pa ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ReFacto AF, odmah se obratite liječniku.

- ako Vam krvarenje ne prestane prema očekivanju, obratite se liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć.

Drugi lijekovi i ReFacto AF

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

ReFacto AF ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

ReFacto AF sadrži natrij

Nakon pripreme za primjenu ReFacto AF sadrži 1,27 mmola (ili 29 mg) natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 1,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija hranom za odraslu osobu. Ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i dozi lijeka ReFacto AF, možete primiti više bočica lijeka. To je potrebno uzeti u obzir ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

3. Kako primjenjivati ReFacto AF

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje lijekom ReFacto AF treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom A. Liječnik će odlučiti koju ćete dozu lijeka ReFacto AF primati. Ta doza i trajanje ovisit će o Vašim individualnim potrebama za nadomjesnom terapijom faktorom VIII. ReFacto AF se daje injekcijom u venu u trajanju od nekoliko minuta. Bolesnici ili njihovi skrbnici mogu davati injekcije s lijekom ReFacto AF, uz uvjet da su dobili odgovarajuću obuku.

Tijekom liječenja, liječnik može odlučiti promijeniti dozu lijeka ReFacto AF koju primate. Potražite savjet svog liječnika prije odlaska na putovanje. Trebate ponijeti dovoljno lijeka s faktorom VIII za predviđeno liječenje dok ste na putu.

Preporučuje se zapisati naziv na kutiji i broj serije lijeka svaki put kad primijenite ReFacto AF. Možete upotrijebiti jednu od samoljepivih naljepnica koje se nalaze na bočici kako biste dokumentirali broj serije u svoj dnevnik ili za prijavu bilo koje nuspojave.

Priprema i primjena

Postupci niže ponuđeni su kao smjernice za pripremu i primjenu lijeka ReFacto AF. Bolesnici trebaju slijediti posebne postupke pripreme i primjene prema uputama njihovog liječnika.

Za pripremu upotrijebite samo napunjenu štrcaljku priloženu u kutiji. Druge sterilne štrcaljke za jednokratnu uporabu mogu se uporabiti za primjenu.

ReFacto AF se primjenjuje intravenskom (i.v.) infuzijom nakon pripreme liofiliziranog praška za injekciju s priloženom štrcaljkom s otapalom [otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%)]. ReFacto AF ne smije se miješati s drugim otopinama za infuziju.

Uvijek operite ruke prije sljedećih postupaka pripreme i primjene. Tijekom postupka pripreme potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku (što znači čisto i bez mikroba).

Priprema:

1. Ostavite bočicu liofiliziranog ReFacto AF i napunjene štrcaljke s otapalom da dosegnu sobnu temperaturu.

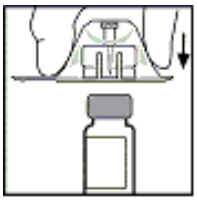
2. Uklonite plastični poklopac s bočice ReFacto AF kako biste izložili središnji dio gumenog čepa.



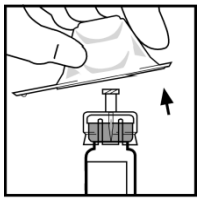
3. Obrišite vrh bočice priloženom vaticom natopljenom alkoholom ili uporabite drugu antiseptičku otopinu i ostavite da se osuši. Nakon čišćenja, nemojte dodirivati gumeni čep rukama i pazite da ne dodirne neku drugu površinu.

4. Povucite poklopac s prozirnog plastičnog pakiranja s nastavkom za bočicu. Nemojte vaditi nastavak iz pakiranja.

5. Postavite bočicu na ravnu površinu. Držeći nastavak u pakiranju, postavite nastavak za bočicu iznad bočice. Čvrsto pritisnite pakiranje s nastavkom prema dolje sve dok se nastavak ne utisne na mjesto na vrhu bočice, a šiljak nastavka probije čep bočice.



6. Pakiranje odvojite od nastavka i bacite ga.

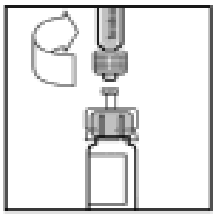


7. Spojite klip na štrcaljku s otapalom tako što ćete uvesti klip u otvor čepa štrcaljke te ga potisnuti i čvrsto zakrenuti sve dok čvrsto ne sjedne u čep.

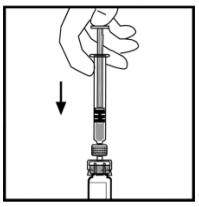
8. Odlomite plastični zatvarač za zaštitu od nepažljivog rukovanja s vrška štrcaljke s otapalom tako što ćete ga prelomiti duž perforacije na zatvaraču. To ćete napraviti tako da savijate zatvarač gore dolje sve dok ne pukne duž perforacije. Nemojte dodirivati unutrašnjost zatvarača ili vršak

štrcaljke. Možda ćete morati vratiti zatvarač (ako pripremljeni ReFacto AF ne primijenite odmah) na štrcaljku pa ga odložite sa strane tako što ćete ga postaviti vrhom dolje.

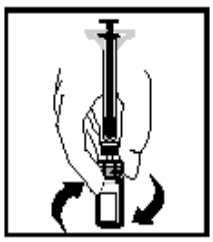
9. Postavite bočicu na ravnu površinu. Spojite štrcaljku s otapalom na nastavak za bočicu tako što ćete uvesti vršak štrcaljke u otvor nastavka i istovremeno čvrsto pritisnuti i zakrenuti štrcaljku u smjeru kazaljke na satu sve dok se čvrsto ne spoje.



10. Sporim pritiskom na klip ubrizgajte cijelu količinu otapala u bočicu ReFacto AF.



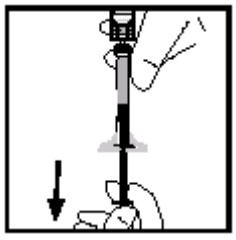
11. Dok je štrcaljka još spojena s nastavkom, nježno okrećite bočicu sve dok se prašak ne otopi.



12. Konačnu otopinu treba vizualno pregledati prije primjene da ne sadrži sitne čestice. Otopina treba izgledati bistra do blago opalescentna i bezbojna.

    Napomena: Ako primijenite više od jedne bočice ReFacto AF po infuziji, svaku bočicu trebate pripremiti prema prethodnim uputama. Štrcaljku s otapalom treba ukloniti, ostavljajući nastavak za bočicu na mjestu, a za izvlačenje pripremljenog sadržaja iz pojedine bočice može se uporabiti zasebna velika štrcaljka s *luer lock*-om (napravom koja spaja štrcaljku s bočicom).

13. Pazeći da je klip štrcaljke potpuno potisnut u štrcaljku, okrenite bočicu naopako. Polako uvucite cijelu količinu otopine kroz nastavak bočice u štrcaljku.



14. Odvojite štrcaljku od nastavka za bočicu tako što ćete nježno povući i zakrenuti štrcaljku u smjeru suprotnom od smjera kazaljke na satu. Bacite bočicu zajedno sa spojenim nastavkom.

Napomena: Ako nećete odmah primijeniti otopinu, trebate pažljivo vratiti zatvarač na štrcaljku. Nemojte dodirivati vršak štrcaljke ili unutrašnjost zatvarača.

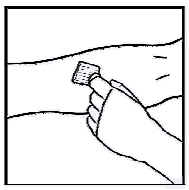
ReFacto AF se mora primijeniti unutar 3 sata nakon pripreme. Pripremljena otopina može se prije primjene čuvati na sobnoj temperaturi.

Primjena (intravenska infuzija):

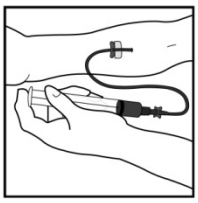
ReFacto AF treba primijeniti pomoću pribora za infuziju priloženog u ovom kompletu i priložene napunjene štrcaljke s otapalom ili sterilnom plastičnom štrcaljkom s *luer lock*-om za jednokratnu uporabu.

1. Spojite štrcaljku na *luer*-kraj infuzijske cjevčice.

2. Stavite podvezu i pripremite mjesto za injekciju tako što ćete kožu dobro obrisati vaticom natopljenom alkoholom koja je priložena u kompletu.



3. Uvedite iglu cjevčice pribora za infuziju u venu prema uputama liječnika i otpustite podvezu. Uklonite sav zrak iz cjevčice pribora za infuziju povlačenjem unatrag klipa štrcaljke. Pripremljeni lijek ubrizgava se u venu tijekom nekoliko minuta. Liječnik Vam može promijeniti preporučenu brzinu infuzije kako bi infuzija bila ugodnija.



Molimo bacite svu neiskorištenu otopinu, prazne bočice i uporabljene igle i štrcaljke u odgovarajući spremnik za odlaganje otpada da se druge osobe zbog neispravnog rukovanja materijalom ne bi ozlijedile.

Ako primijenite više lijeka ReFacto AF nego što ste trebali

Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom.

Ako prestanete primjenjivati ReFacto AF

Nemojte prestati primjenjivati ReFacto AF bez savjetovanja s Vašim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako nastanu teške, **iznenadne alergijske reakcije** (anafilaktičke), **odmah morate prekinuti** primjenu infuzije. Ako imate ijedan od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija (preosjetljivosti), morate se

odmah obratiti svom liječniku:
- osip, koprivnjača, generalizirani svrbež
- oticanje usana i jezika
- otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsnom košu
- opće loše osjećanje
- omaglica i gubitak svijesti

Teški simptomi, uključujući otežano disanje i (skoru) nesvjesticu zahtijevaju hitno liječenje. Teške, iznenadne alergijske (anafilaktičke) reakcije su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Razvoj inhibitora

U djece koja ranije nisu bila liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika) mogu nastati inhibitorna antitijela (pogledajte dio 2.); međutim, u bolesnika koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) rizik je manje čest (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati ispravno djelovati, a kod Vas ili Vašeg djeteta može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- razvoj inhibitora u bolesnika koji prethodno nikad nisu bili liječeni lijekovima s faktorom VIII
- glavobolja
- kašalj
- bol u zglobovima
- vrućica

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- krvarenje
- omaglica
- smanjen apetit, proljev, povraćanje, bol u trbuhu, mučnina
- koprivnjača, osip, svrbež
- bol u mišićima
- zimica, reakcija na mjestu ulaza katetera
- određene krvne pretrage mogu pokazati porast protutijela protiv faktora VIII

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- razvoj inhibitora u bolesnika koji su prethodno bili liječeni lijekovima s faktorom VIII (manje od 1 na 100 bolesnika)
- teška alergijska reakcija
- utrnulost, pospanost, promijenjen okus
- bol u prsnom košu, ubrzani otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- nizak krvni tlak, bol i crvenilo vena povezani s krvnim ugruškom, navale crvenila
- nedostatak zraka
- prekomjerno znojenje
- slabost, reakcije na mjestu primjene injekcije uključujući bol
- blagi porast srčanih enzima
- povišeni jetreni enzimi, povišen bilirubin

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ReFacto AF

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake “Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C). Ne zamrzavati, kako ne bi došlo do oštećenja napunjene štrcaljke s otapalom.

Kako bi Vam bilo lakše, lijek možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati ga jednokratno u razdoblju od najviše 3 mjeseca na sobnoj temperaturi (do 25°C). Na kraju tog razdoblja čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti natrag u hladnjak, nego se mora primijeniti ili baciti. Zabilježite na vanjskom pakiranju datum kada ste ReFacto AF uklonili iz hladnjaka i ostavili na sobnoj temperaturi (do 25°C). Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Primijenite pripremljenu otopinu u roku od 3 sata nakon pripreme.

Otopina će biti bistra do blago opalescentna i bezbojna. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ReFacto AF sadrži

- Djelatna tvar je moroktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII). Jedna bočica lijeka ReFacto AF nominalno sadrži 250, 500, 1000 ili 2000 IU moroktokoga alfa.

- Drugi sastojci su saharoza, kalcijev klorid dihidrat, L-histidin, polisorbat 80 i natrijev klorid (pogledajte dio 2 „ReFacto AF sadrži natrij“). Priloženo je i otapalo [otopina za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)] za pripremu lijeka.

- Nakon pripreme s priloženim otapalom [otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)], jedna bočica sadrži 62,5, 125, 250 odnosno 500 IU (ovisno o jačini moroktokoga alfa, tj., 250, 500, 1000 ili 2000 IU) moroktokoga alfa po 1 ml pripremljene otopine za injekciju.

Kako ReFacto AF izgleda i sadržaj pakiranja

ReFacto AF se isporučuje kao prašak za injekciju u staklenoj bočici, a otapalo se nalazi u napunjenoj štrcaljki.

Sadržaj pakiranja je sljedeći:

- jedna bočica praška moroktokoga alfa od 250, 500, 1000 ili 2000 IU
- jedna napunjena štrcaljka s otapalom, 4 ml sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0.9 %) za pripremu, s jednim potisnikom klipa
- jedan sterilni nastavak za bočicu kao pomagalo za pripremu otopine
- jedan sterilni set za infuziju
- dvije vatice natopljene alkoholom
- jedan flaster
- jedan jastučić od gaze

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km 23
Desvio Algete Km 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ReFacto AF 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

moroktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ReFacto AF i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ReFacto AF
3. Kako primjenjivati ReFacto AF
4. Moguće nuspojave
5 Kako čuvati ReFacto AF
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ReFacto AF i za što se koristi

ReFacto AF sadrži djelatnu tvar moroktokog alfa, ljudski koagulacijski faktor VIII. Faktor VIII je potreban za zgrušavanje krvi i zaustavljanje krvarenja. U bolesnika s hemofilijom A (urođenim nedostatkom faktora VIII) taj faktor ili nedostaje ili ne funkcionira ispravno.

ReFacto AF se primjenjuje za liječenje i sprječavanje krvarenja (profilaksu) u odraslih i djece svih dobi (uključujući novorođenčad) s hemofilijom A.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ReFacto AF

Nemojte primjenjivati ReFacto AF

- ako ste alergični na moroktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

- ako ste alergični na proteine hrčka.

Ako niste sigurno u vezi s ovime, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite ReFacto AF
- ako dobijete alergijsku reakciju. Neki znakovi alergijskih reakcija su otežano disanje, nedostatak zraka, oticanje, koprivnjača, svrbež, stezanje u prsnom košu, piskanje pri disanju i nizak krvni tlak. Anafilaksija je teška alergijska reakcija koja može prouzročiti poteškoće pri gutanju i/ili disanju, crvenilo i oticanje lica i/ili šaka. Ako nastupi neki od ovih znakova, odmah prekinite

infuziju i obratite se liječniku ili odmah potražite hitnu medicinsku pomoć. U slučaju teških alergijskih reakcija, mora se razmotriti druga mogućnost liječenja.

- stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ReFacto AF, odmah se obratite liječniku.

- ako Vam krvarenje ne prestane prema očekivanju, obratite se liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć.

Drugi lijekovi i ReFacto AF

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

ReFacto AF ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

ReFacto AF sadrži natrij

Nakon pripreme za primjenu ReFacto AF sadrži 1,27 mmola (ili 29 mg) natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po napunjenoj štrcaljki. To odgovara 1,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija hranom za odraslu osobu. Ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i dozi lijeka ReFacto AF, možete primiti više napunjenih štrcaljki. To je potrebno uzeti u obzir ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

3. Kako primjenjivati ReFacto AF

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje lijekom ReFacto AF treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom A. Liječnik će odlučiti koju ćete dozu lijeka ReFacto AF primati. Ta doza i trajanje ovisit će o Vašim individualnim potrebama za nadomjesnom terapijom faktorom VIII. ReFacto AF se daje injekcijom u venu u trajanju od nekoliko minuta. Bolesnici ili njihovi skrbnici mogu davati injekcije s lijekom ReFacto AF, uz uvjet da su dobili odgovarajuću obuku.

Tijekom liječenja, liječnik može odlučiti promijeniti dozu lijeka ReFacto AF koju primate.

Potražite savjet liječnika prije odlaska na putovanje. Trebate ponijeti dovoljno lijeka s faktorom VIII za predviđeno liječenje dok ste na putu.

Preporučuje se zapisati naziv na kutiji i broj serije lijeka svaki put kad primijenite ReFacto AF. Možete upotrijebiti jednu od samoljepivih naljepnica koje se nalaze na napunjenoj štrcaljki kako biste zabilježili broj serije u svoj dnevnik ili za prijavu bilo koje nuspojave.

Priprema i primjena

Postupci niže ponuđeni su kao smjernice za pripremu i primjenu lijeka ReFacto AF koji dolazi u napunjenoj štrcaljki. Bolesnici trebaju slijediti posebne postupke pripreme i primjene prema uputama njihovog liječnika.

ReFacto AF primjenjuje se intravenskom (i.v.) infuzijom nakon pripreme. Napunjena štrcaljka sastoji se od dvije komore: jedna komora sadrži liofilizirani prašak ReFacto AF, a druga komora sadrži otapalo [otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%)]. U ovim ćemo uputama tu napravu nazivati napunjena štrcaljka.

Za pripremu upotrijebite samo napunjenu štrcaljku priloženu u kutiji. Druge sterilne štrcaljke za jednokratnu uporabu mogu se uporabiti za primjenu.

ReFacto AF ne smije se miješati s drugim otopinama za infuziju.

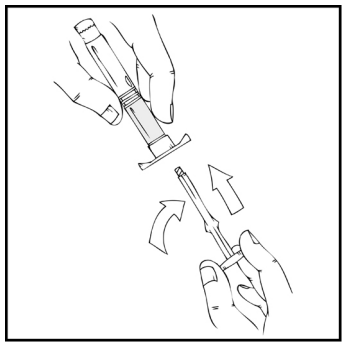
Napomena: Ako trebate primijeniti više od jedne napunjene štrcaljke lijeka ReFacto AF po infuziji, svaku je štrcaljku potrebno pripremiti prema posebnim uputama. Zasebna štrcaljka od 10 cc ili veća štrcaljka s luer lock-om (nije uključena u ovaj komplet) može se uporabiti za izvlačenje pripremljenog sadržaja svake štrcaljke (pogledajte **Dodatne upute**)

Priprema

1. Uvijek operite ruke prije provođenja sljedećih postupaka.
2. Tijekom postupka pripreme treba primjenjivati aseptičku tehniku (što znači čisto i bez mikroba).
3. Sav pribor koji se koristi za pripremu i primjenu ovog lijeka treba uporabiti što prije nakon otvaranja sterilnih pakiranja u kojima se nalaze, kako bi se nepotrebno izlaganje zraku svelo na najmanju moguću mjeru.

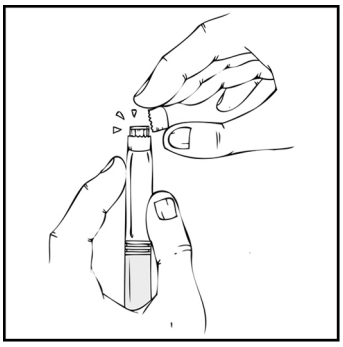
Priprema lijeka

1. Dopustite da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu.
2. Izvadite sadržaj kompleta ReFacto AF s napunjenom štrcaljkom i postavite ga na čistu površinu, pazeći da imate sav pribor koji će Vam biti potreban.
3. Uhvatite klip kako je prikazano na sljedećoj slici. Čvrsto utisnite klip u otvor na označenom mjestu za prst na ReFacto AF napunjenoj štrcaljki tako što ćete ga pritisnuti i čvrsto zakrenuti u smjeru kazaljke na satu sve dok ne osjetite otpor (približno 2 zakretaja).



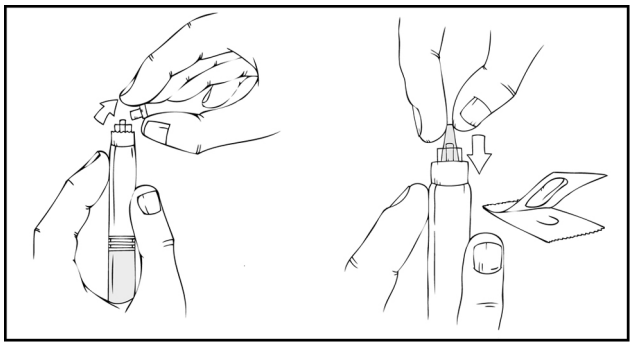
Tijekom cijelog postupka pripreme lijeka, važno je da ReFacto AF napunjenu štrcaljku držite uspravno (tako da je bijeli prašak iznad bistre otopine) kako biste spriječili eventualno istjecanje.

4. Držeći napunjenu štrcaljku uspravno, uklonite bijeli zatvarač za zaštitu tako što ćete ga savijati lijevo-desno (ili nježnim svijajućim pokretima) kako biste prelomili zatvarač duž perforacije i izložili sivi gumeni čep na ReFacto AF napunjenoj štrcaljki.



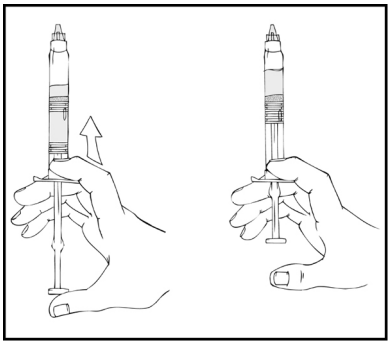
5. Izvadite zaštitni propusni plavi zatvarač iz pakiranja.

I dalje držeći ReFacto AF napunjenu štrcaljku uspravno, uklonite sivi gumeni zaštitni zatvarač na vrhu i zamijenite ga zaštitnim plavim propusnim zatvaračem. Taj propusni zatvarač ima sitne rupice koje omogućuju izlazak zraka kako bi se spriječio porast tlaka. Izbjegavajte dodirivati otvoreni kraj štrcaljke ili zaštitni plavi propusni zatvarač.

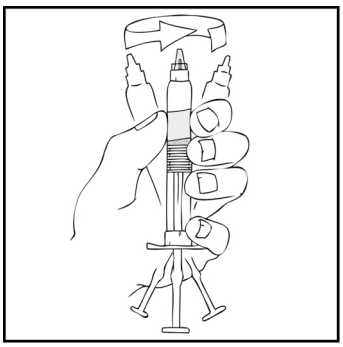


6. **Nježno i polako** uvedite klip i utiskujte ga sve dok se dva klipa unutar napunjene štrcaljke ne dodirnu i otapalo potpuno ne prijeđe u gornju komoru koja sadrži ReFacto AF prašak.

Napomena: Da biste spriječili izlazak tekućine s vrha štrcaljke, nemojte prejako potiskivati klip.

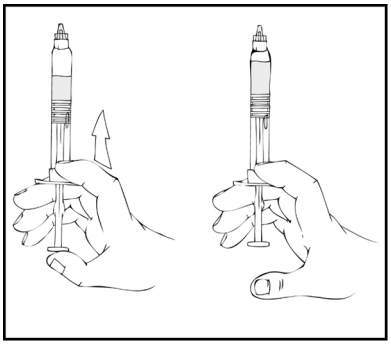


7. Držeći uspravno ReFacto AF napunjenu štrcaljku, pomoću nekoliko **nježnih** kružnih pokreta promiješajte dok se prašak ne otopi.



Pregledajte dobivenu otopinu da ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Otopina treba izgledati bistro do blago opalescentno i bezbojno. Ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje, bacite napunjenu štrcaljku.

8. Dok i dalje držite ReFacto AF napunjenu štrcaljku uspravno, polako potiskujte klip dok ne istisnete veći dio zraka, iako ne sav zrak, iz (gornje) komore.



ReFacto AF treba primijeniti infuzijom u roku od 3 sata nakon pripreme ili uklanjanja sivog zatvarača s vrška napunjene štrcaljke.

Ako nećete odmah primijeniti ReFacto AF otopinu, štrcaljku trebate čuvati u uspravnom položaju, s plavim zaštitnim propusnim zatvaračem na napunjenoj štrcaljki sve dok niste spremni primijeniti infuziju. Pripremljena otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi najdulje 3 sata. Ako je ne primijenite u roku od 3 sata, bacite je.

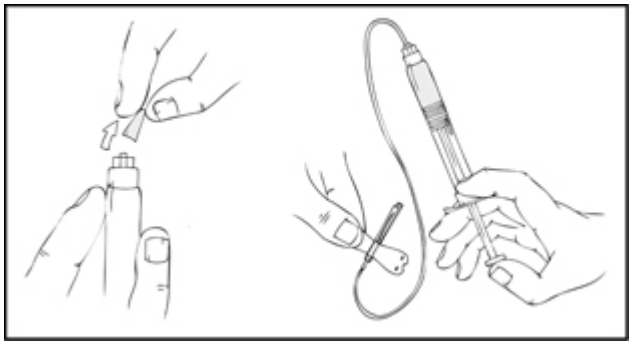
Primjena (intravenska infuzija)

Vaš liječnik ili drugi zdravstveni radnik mora Vas obučiti kako primijeniti ReFacto AF infuzijom. Nakon što naučite sami sebi primijeniti lijek infuzijom, možete slijediti niže opisane upute.

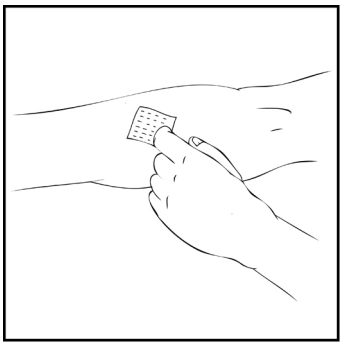
ReFacto AF primjenjuje se intravenskom (i.v.) infuzijom nakon pripreme praška s otapalom (0,9% natrijev klorid). Nakon pripreme ReFacto AF treba pregledati prije primjene da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju.

ReFacto AF treba primijeniti pomoću pribora za infuziju uključenog u komplet, osim ako liječnik ili drugi zdravstveni radnik ne savjetuju drugačije.

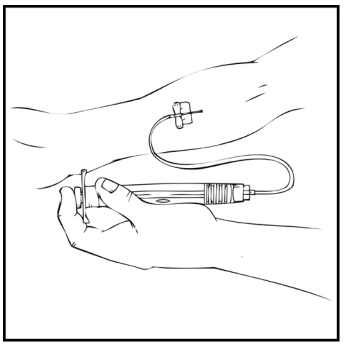
1. Uklonite zaštitni propusni plavi zatvarač i čvrsto spojite priloženi komplet za intravensku infuziju na ReFacto AF napunjenu štrcaljku.



2. Stavite podvezu i pripremite mjesto za injekciju tako što ćete temeljito obrisati kožu vaticom natopljenom alkoholom priloženom u kompletu.



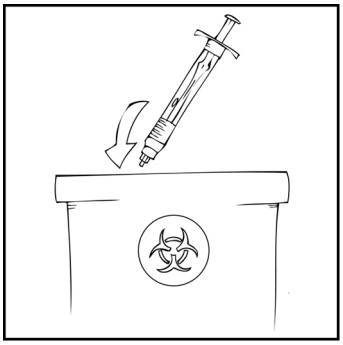
3. Uklonite zaštitni poklopac s igle i uvedite iglu s krilcima (tzv. “leptirić”) na infuzijskoj cijevi u venu, prema uputama liječnika ili drugog zdravstvenog radnika. Uklonite podvezu. Pripremljeni ReFacto AF treba ubrizgati u venu tijekom nekoliko minuta. Liječnik Vam može promijeniti preporučenu brzinu infuzije kako bi bila ugodnija. Razgovarajte s liječnikom ili drugim zdravstvenim radnikom o postupku intravenske infuzije. Nemojte pokušavati sami sebi dati infuziju ako niste primili ispravnu obuku.



Pripremljeni ReFacto AF ne smije se primijeniti u istoj cijevi ili spremniku s drugim lijekovima.

4. Nakon davanja infuzije ReFacto AF, uklonite pribor za infuziju i bacite ga. Količina lijeka koja preostane u priboru za infuziju neće utjecati na Vaše liječenje.

Napomena: Molimo bacite svu neiskorištenu otopinu, praznu napunjenu štrcaljku i potrošeni medicinski pribor u odgovarajući spremnik za odlaganje medicinskog otpada, da se druge osobe ne bi ozlijedile u slučaju neispravnog odlaganja ovog otpada.



Preporučuje se zabilježiti broj serije na naljepnici ReFacto AF napunjene štrcaljke svaki put kad primjenjujete ReFacto AF. Možete uporabiti samoljepivu naljepnicu koja se nalazi na ReFacto AF napunjenoj štrcaljki kako biste zabilježili broj serije.

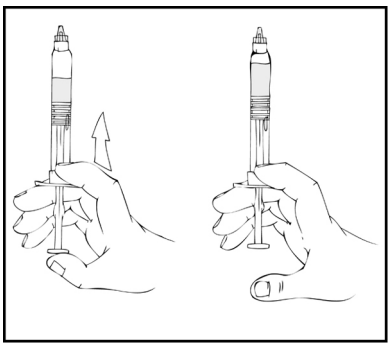
Dodatne upute:

Priprema više ReFacto AF napunjenih štrcaljki u štrcaljki od 10 cc ili većoj štrcaljki s luer lock-om (štrcaljke od 10 cc ili veće štrcaljke s luer lock-om nisu priložene)

Niže su navedene upute za pripremu više kompleta ReFacto AF napunjenih štrcaljki sa štrcaljkom od 10 cc ili većom štrcaljkom s luer lock-om.

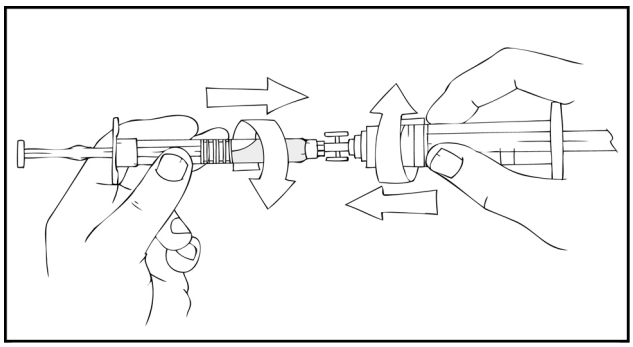
1. Pripremite sve ReFacto AF napunjene štrcaljke prema uputama prikazanima gore u uputama za pripremu (pogledajte Priprema i primjena).

   Držeći ReFacto AF napunjenu štrcaljku u uspravnom položaju, polako potiskujte klip dok ne istisnete veći dio, ali ne i sav zrak iz komore s lijekom.

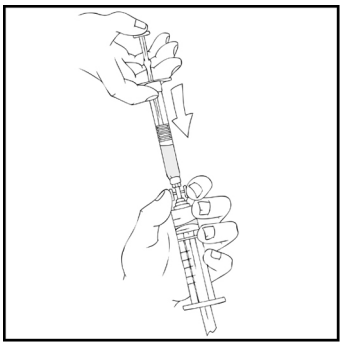


2. Izvadite luer-na-luer konektor za štrcaljku iz pakiranja (luer-na-luer konektori za štrcaljke nisu priloženi).

3. Spojite sterilnu štrcaljku od 10 cc ili veću štrcaljku s luer lock-om na jedan otvor (tzv. port) na konektoru za štrcaljku, a ReFacto AF napunjenu štrcaljku na preostali otvoreni port na suprotnoj strani.



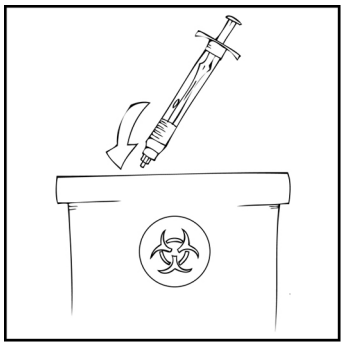
4. ReFacto AF napunjena štrcaljka mora biti gore; polako potiskujte klip sve dok potpuno ne ispraznite sadržaj u štrcaljku od 10 cc ili veću štrcaljku s luer-lock-om.



5. Uklonite ispražnjenu ReFacto AF napunjenu štrcaljku i ponovite postupke br. 3 i 4 gore s dodatnim pripremljenim štrcaljkama.

6. Uklonite luer-na-luer konektor za štrcaljku sa štrcaljke od 10 cc ili veće štrcaljke s luer lock-om i pripojite komplet za infuziju, kako je opisano gore u uputama za primjenu napunjene štrcaljke [pogledajte Primjena (intravenska infuzija)].

Napomena: Molimo bacite svu neiskorištenu otopinu, praznu napunjenu štrcaljku i potrošeni medicinski pribor u odgovarajući spremnik za odlaganje medicinskog otpada, da se druge osobe ne bi ozlijedile u slučaju neispravnog odlaganja ovog otpada.



Ako primijenite više lijeka ReFacto AF nego što ste trebali

Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom.

Ako prestanete primjenjivati ReFacto AF

Nemojte prestati primjenjivati ReFacto AF bez savjetovanja s Vašim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako nastanu **teške, iznenadne alergijske reakcije** (anafilaktičke), **odmah morate prekinuti** primjenu infuzije. Ako imate ijedan od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija (preosjetljivosti), morate se **odmah obratiti svom liječniku**:

- osip, koprivnjača, generalizirani svrbež
- oticanje usana i jezika
- otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsnom košu
- opće loše osjećanje
- omaglica i gubitak svijesti

Teški simptomi, uključujući otežano disanje i (skoru) nesvjesticu zahtijevaju hitno liječenje. Teške, iznenadne alergijske (anafilaktičke) reakcije su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Razvoj inhibitora

U djece koja ranije nisu bila liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika) mogu nastati inhibitorna antitijela (pogledajte dio 2.); međutim, u bolesnika koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) rizik je manje čest (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati ispravno djelovati, a kod Vas ili Vašeg djeteta može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- razvoj inhibitora u bolesnika koji nikad prije nisu bili liječeni lijekovima s faktorom VIII
- glavobolja
- kašalj
- bol u zglobovima
- vrućica

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- krvarenje
- omaglica
- smanjen apetit, proljev, povraćanje, bol u trbuhu, mučnina
- koprivnjača, osip, svrbež
- bol u mišićima
- zimica, reakcija na mjestu ulaza katetera
- određene krvne pretrage mogu pokazati porast protutijela na faktor VIII

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- razvoj inhibitora u bolesnika koji su prethodno bili liječeni lijekovima s faktorom VIII (manje od 1 na 100 bolesnika)
- teška alergijska reakcija
- utrnulost, pospanost, promijenjen okus
- bol u prsnom košu, ubrzani otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- nizak krvni tlak, bol i crvenilo vena povezani s krvnim ugruškom, navale crvenila
- nedostatak zraka
- prekomjerno znojenje
- slabost, reakcije na mjestu primjene injekcije uključujući bol

- blagi porast srčanih enzima
- povišeni jetreni enzimi, povišen bilirubin

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ReFacto AF

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C). Ne zamrzavati, kako ne bi došlo do oštećenja napunjene štrcaljke.

Kako bi Vam bilo lakše, lijek možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati ga jednokratno u razdoblju od najviše 3 mjeseca na sobnoj temperaturi (do 25°C). Na kraju tog razdoblja čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti natrag u hladnjak, nego se mora primijeniti ili baciti. Zabilježite na vanjskom pakiranju datum kad ste ReFacto AF napunjenu štrcaljku uklonili iz hladnjaka i ostavili na sobnoj temperaturi (do 25°C).

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Primijenite pripremljenu otopinu u roku od 3 sata nakon pripreme ili uklanjanja sivog zatvarača vrha.

Otopina će biti bistra do blago opalescentna i bezbojna. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ReFacto AF sadrži

- Djelatna tvar je moroktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII). Jedna napunjena štrcaljka lijeka ReFacto AF nominalno sadrži 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU moroktokoga alfa.
  Otapalo [otopina za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml [0,9%]) priloženo je unutar ReFacto AF napunjene štrcaljke za pripremu otopine moroktokoga alfa.

- Drugi sastojci su saharoza, kalcijev klorid dihidrat, L-histidin, polisorbat 80 i natrijev klorid (pogledajte dio 2 „ReFacto AF sadrži natrij").

- Nakon pripreme s priloženim otapalom [otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)], pripremljena otopina za injekciju sadrži 62,5, 125, 250, 500 odnosno 750 IU moroktokoga alfa po ml (na temelju jačine moroktokoga alfa, tj., 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU).

Kako ReFacto AF izgleda i sadržaj pakiranja

ReFacto AF se isporučuje kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki koja sadrži ReFacto AF prašak u gornjoj komori i otapalo [otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%)] u donjoj komori.

Sadržaj pakiranja je sljedeći:
- jedna napunjena štrcaljka koja sadrži moroktokog alfa 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU prašak i otapalo, 4 ml sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0.9 %) za pripremu
- jedan potisnik klipa
- jedan zaštitni plavi propusni sterilni zatvarač
- jedan sterilni set za infuziju
- dvije vatice natopljene alkoholom
- jedan flaster
- jedan jastučić od gaze

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km 23
Desvio Algete Km 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.