

## **ReFacto**

(moroktokog alfa)

Prije propisivanja lijeka pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku. Samo za zdravstvene radnike.

### **PREZENTACIJE:**

ReFacto AF 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju (EU/1/99/103/001)

ReFacto AF 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju (EU/1/99/103/002)

ReFacto AF 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju (EU/1/99/103/003)

ReFacto AF 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju (EU/1/99/103/004)

### **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.

### **DOZIRANJE:**

Savjetuje se odgovarajuće određivanje razina faktora VIII tijekom liječenja kako bi se vodilo određivanje doze koja se primjenjuje i učestalost ponavljanja infuzija. 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 izričito se preporučuje uporaba kromogenog testa. 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.

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:

<b>Stupanj krvarenja/ vrsta kirurškog postupka</b>	<b>Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)</b>	<b>Učestalost doziranja (sati)/ Trajanje terapije (dani)</b>
<b>Krvarenje</b>		
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.

### *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 funkcije bubrega ili jetre*

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

### **NAČIN UPORABE:**

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.

### **KONTRAINDIKACIJE:**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari sastojaka lijeka. Poznata alergijska reakcija na protein hrčka.

### **UPOZORENJA I MJERE OPREZA:**

#### Sljedivost

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

Bolesnici mogu zaljepiti 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, njihova količina se izražava 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.

### 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.

### 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.

### Sadržaj natrija

Nakon rekonstitucije ovaj lijek sadrži 1,27 mmol (29 mg) natrija po bočici, što odgovara 1,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO a za odraslu osobu. što treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija. 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.

### **PLODNOŠĆ, 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.

**UČESTALE NUSPOJAVE:** Inhibicija faktora VIII (prethodno neliječeni bolesnici), glavobolja, kašalj, artralgiya, pi-  
reksija, smanjen apetit, omaglica, krvarenje: hematomi, proljev; povraćanje; bol u abdomenu; mučnina, urtikarija; osip;  
pruritus, mialgija, zimica; reakcija povezana s mjestom ulaza katetera, pozitivan test na protutijela; pozitivan test na protutijela na faktor VIII.

**NAČIN IZDAVANJA:** Na recept, u ljekarni.

**NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija.

**DATUM REVIZIJE TEKSTA:** listopad, 2020.