

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske
Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske
Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske
Hvert hætteglas indeholder nominelt 2000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 250 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 500 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 1000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 2000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 3000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 750 IE moroctocog alfa.

*Styrken (Internationale Enheder) bestemmes ved anvendelse af kromogentest ifølge den Europæiske Farmakopé. Den specifikke aktivitet for ReFacto AF er 7.600-13.800 IE/mg protein.

**Human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i kinesiske hamsterovarieceller (CHO). Moroctocog alfa er et glycoprotein med 1438 aminosyrer med en sekvens,

som kan sammenlignes med faktor VIII 90 + 80 kDA-formen (dvs. B-domænet fjernet), og med de samme post-translationelle modifikationer, der findes i molekyler udvundet fra plasma.

Fremstillingsprocessen for ReFacto AF blev modificeret for at eliminere alle exogene, humant eller animalsk afledte proteiner i celledyrkningsprocessen, oprensningen og den endelige formulering, og samtidig blev navnet ændret til ReFacto AF.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Efter rekonstituering er der 1,27 mmol (29 mg) natrium pr. hætteglas eller fyldt injektionssprøjte

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvidt til off-white pulver/kage
Klar, farveløs solvens

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hvidt til off-white kage/pulver i øverste kammer af den fyldte injektionssprøjte
Klar, farveløs solvens i det nederste kammer af den fyldte injektionssprøjte

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ReFacto AF er indiceret til kontrol og forebyggelse af blødningsepisoder hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel eller klassisk hæmofili).

ReFacto AF er velegnet til voksne og børn i alle aldre, samt nyfødte.

ReFacto AF indeholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indiceret ved von Willebrands sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal iværksættes under supervision af en læge, der har erfaring med behandling af hæmofili A.

Overvågning af behandling

Under behandlingen anbefales relevant måling af faktor VIII-niveauer for at styre den dosis, der skal indgives, og hyppighederne af de gentagne infusioner. De enkelte patienters respons over for faktor VIII kan variere, således at der udvises forskellige halveringstider og genfindinger. Doser baseret på kropsvægt kan kræve justering hos under- eller overvægtige patienter. Især i tilfælde af større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (plasmafaktor VIII-aktivitet) helt nødvendig.

Ved monitorering af patientens faktor VIII-aktivitet under behandling med ReFacto AF anbefales det at anvende den kromogeniske analyse. Ved brug af en *in vitro* thromboplastintid (aPTT)-baseret

éttrins-koagulationsanalyse til bestemmelse af faktor VIII-aktivitet i patienters blodprøver kan resultater for faktor VIII-aktivitet i plasma være væsentligt påvirkede både af typen af aPTTT-reagens og den referencestandard, som benyttes i analysen. Der kan desuden være signifikante uoverensstemmelser mellem de analyseresultater, der opnås med en aPTT-baseret éttrins-koagulationsanalyse og den kromogeniske analyse. Resultaterne fra éttrinskoagulationsanalysen er typisk 20-50 % lavere end resultaterne fra den kromogeniske substratanalyse. ReFacto AF-laboratoriestandarden kan anvendes til at korrigere for denne uoverensstemmelse (se pkt. 5.2). Dette er især vigtigt, når laboratoriet og/eller de anvendte reagenser udskiftes.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsterapien er afhængige af sværhedsgraden af faktor VIII-mangel, af lokalisering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand. Indgivelsesdoserne bør titreres efter patientens kliniske respons. Hvis der findes en inhibitor, kan det være nødvendigt med højere doser eller en passende specifik behandling.

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII udtrykkes i Internationale Enheder (IE), der er relateret til den aktuelle WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i IE (i forhold til en International Standard for faktor VIII i plasma). En IE af faktor VIII-aktivitet svarer til den mængde faktor VIII, der er i 1 ml normalt, humant plasma.

Et andet moroctocog alfa-produkt, der er godkendt til anvendelse uden for Europa, har en anden fastlagt fremstillingsstyrke, som er blevet kalibreret i forhold til WHO's internationale standard ved brug af en éttrins-koagulationsanalyse: Dette produkt har handelsnavnet XYNTHA. På grund af forskellen på metoderne ved fastsættelse af styrken af XYNTHA og ReFacto AF svarer 1 IE XYNTHA (kalibreret éttrinsanalyse) til ca. 1,38 IE ReFacto AF (kalibreret kromogenisk analyse). Hvis en patient, som normalt behandles med XYNTHA, får ordineret ReFacto AF, kan den behandlende læge overveje at justere dosisanbefalingerne baseret på faktor VIII-genfindingsværdierne.

Personer med hæmofili A skal med udgangspunkt i deres aktuelle regimen rådes til at medbringe en passende forsyning af faktor VIII-produktet til forventet behandling i forbindelse med rejser. Patienterne skal rådes til at kontakte deres læge, før de rejser.

Behovsbaseret behandling

Beregning af den nødvendige dosis af faktor VIII baseres på erfaringen, at en IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt forøger plasmafaktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis fastsættes ved brug af følgende formel:

$$\text{Antal krævede enheder (IE)} = \text{kropsvægt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-stigning (\% \text{ eller IE/dl})} \times 0,5 \text{ (IE/kg pr. IE/dl)},$$
 hvor 0,5 IE/kg pr IE/dl repræsenterer den reciprokke værdi af genfinding af faktor VIII, som normalt observeres efter infusion af faktor VIII.

Den indgivne mængde og indgivelsesfrekvensen skal altid justeres i forhold til den kliniske virkning i de enkelte tilfælde.

I tilfælde af følgende hæmoragiske begivenheder bør faktor VIII-aktiviteten ikke falde til under de givne plasmaniveauer (i % af det normale eller i IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende doseringstabel kan anvendes som vejledning ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk indgreb	Nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Dosisfrekvens (timer)/ Behandlingens varighed (dage)
Blødning		
Tidlig hæmarthron, muskelblødning eller oral blødning	20-40	Gentages for hver 12-24 timer. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden som indikeret af smerte er afhjulpet, eller heling er opnået.
Mere omfattende hæmarthron, muskelblødning eller hæmatom	30-60	Gentag infusion for hver 12-24 timer i 3-4 dage eller mere, til smerte og akut invaliditet er afhjulpet
Livstruende blødninger	60-100	Gentag infusion for hver 8-24 timer, til faren er afhjulpet.
Kirurgi		
Mindre kirurgiske indgreb herunder tandudtrækning	30-60	For hver 24 timer, mindst 1 dag, indtil heling er opnået.
Større kirurgiske indgreb	80-100 (præ- og post- operativt)	Gentag infusion for hver 8-24 timer, indtil tilstrækkelig sårheling, derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

Som rutinemæssig forebyggelse af spontane blødninger hos patienter med svær hæmofili A bør der gives doser på 20-40 IE af faktor VIII pr. kg kropsvægt med intervaller på 2 til 3 dage. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere doseringsintervaller eller højere doser være nødvendige.

Pædiatrisk population

Det må forventes, at der er behov for en øget dosis ved behandling af yngre børn (under 6 år) med ReFacto AF i forhold til den dosis, der anvendes til voksne og ældre børn (se pkt. 5.2).

Ældre

Kliniske studier inkluderede ikke forsøgspersoner på 65 år og derover. Dosisvalg for ældre patienter skal generelt set tilpasses individuelt.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Dosisjustering til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke undersøgt i kliniske afprøvninger.

Administration

Intravenøs anvendelse.

ReFacto AF indgives ved intravenøs (i.v.) infusion over flere minutter efter rekonstituering af det frysetørrede pulver til injektionsvæske med 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske (medfølger). Indgivelseshastigheden bør justeres alt efter patientens velbefindende.

Passende uddannelse anbefales til personer, der ikke er sundhedsfagligt uddannede, som skal indgive produktet.

Se pkt. 6.6 for instruktioner om rekonstituering før indgivelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Patienterne kan klæbe en af de aftagelige etiketter, der findes på hætteglasset eller den fyldte injektionssprøjte, i deres dagbog for at dokumentere batchnummeret eller for at indberette bivirkninger.

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner er set med ReFacto AF. Lægemidlet indeholder spor af hamsterproteiner. Ved symptomer på overfølsomhed bør patienter rådes til at ophøre med at bruge lægemidlet straks og kontakte deres læge. Patienter skal oplyses om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, lavt blodtryk og anafylaksi.

Ved chok skal den medicinske standardbehandling for chok anvendes.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage, men varer ved resten af livet selvom risikoen ikke er almindelig.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Rapporter om manglende virkning

Fra de kliniske undersøgelser og på baggrund af undersøgelser, som er udført efter markedsføringen af ReFacto, er der modtaget rapporter om mangel på virkning, primært hos patienter i profylaktisk behandling. Den manglende virkning af ReFacto er beskrevet som blødning i mål-ledene, blødning i nye led eller en subjektiv følelse hos patienten af nye blødninger. Ved ordination af ReFacto AF er det vigtigt at foretage en individuel titrering og kontrol af hver patients faktor-niveau for at sikre tilstrækkelig terapeutisk respons (se pkt 4.8).

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII forøge den kardiovaskulære risiko.

Kateter-relaterede komplikationer

Når det er nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK), bør risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet overvejes (se pkt. 4.8).

Natriumindhold

Efter rekonstituering indeholder dette lægemiddel 1,27 mmol (29 mg) natrium pr. hætteglas eller fyldt injektionssprøjte, svarende til 1,5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse (ADD) af 2 g natrium for en voksen. Afhængigt af patientens legemsvægt og doseringen af ReFacto AF kan patienterne få flere hætteglas eller fyldte injektionssprøjter. Dette bør tages i betragtning, hvis patienten er på en diæt med lavt natriumindhold.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke indberettet interaktion mellem rekombinante koagulationsfaktor VIII-produkter og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Ingen dyrestudier under graviditet og amning er gennemført med faktor VIII, og der foreligger derfor ingen data om fertilitet. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder findes ingen erfaringer vedrørende brug af faktor VIII under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes under graviditet og amning, hvis det er klart indiceret.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

ReFacto AF har ingen virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende eller stikkende fornemmelse ved infusionsstedet, kuldegysninger, rødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, lethargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikken, opkast, hvæsende vejrtrækning) er i sjældne tilfælde blevet set ved ReFacto og kan i nogle tilfælde udvikle sig til alvorlig anafylaksi, herunder chok (se pkt. 4.4).

Der kan forekomme spormængder af hamsterprotein i ReFacto AF. I meget sjældne tilfælde er der set udvikling af antistoffer mod hamsterprotein, men der er ikke konstateret kliniske følgetilstande. I en undersøgelse af ReFacto havde tyve ud af 113 (18 %) tidligere behandlede patienter (PTP'er) en øget anti-CHO-antistoftiter uden nogen synlig klinisk effekt.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ReFacto AF. Hvis disse inhibitorer opstår, kan tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel er i overensstemmelse med MedDRA's systemorganklassifikation (SOC- og foretrukken term-niveau). Frekvenser er blevet evalueret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Tabellen anfører bivirkninger, der er rapporteret i kliniske studier med ReFacto eller ReFacto AF. Frekvenserne er baseret på alle behandlingsfremkaldte bivirkninger i poolede kliniske studier med 765 forsøgspersoner.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Blod og lymfesystem	FVIII-inhibitor (PUP'er) *		FVIII-inhibitor (PTP'er) *
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit	
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Perifer neuropati, søvnighed, dysgeusi
Hjerte			Angina pectoris, takykardi, palpitationer
Vaskulære sygdomme		Hæmoragi, hæmatom	Hypotension, thrombophlebitis, rødme
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste		Dyspnø
Mave-tarm-kanalen		Diarré, opkastning, abdominale smerter, kvalme	
Hud og subkutane væv		Urticaria, udslæt, pruritus	Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Kuldegysninger, reaktion på kateterstedet	Asteni, reaktion på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet
Undersøgelser		Antistoftest positiv, anti-faktor VIII-antistoftest positiv	Forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet blodbilirubin, forhøjet kreatininfosfokinase i blodet

* Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, der inkluderede patienter med svær hæmofili A. PTP'er = tidligere behandlede patienter, PUP'er = tidligere ubehandlede patienter

Pædiatrisk population

Der er blevet rapporteret om et tilfælde af en cyste hos en 11-årig patient og en hændelse beskrevet som konfusion hos en 13-årig patient. Disse tilfælde var muligvis relateret til behandling med ReFacto AF.

Sikkerheden af ReFacto AF blev evalueret i undersøgelser med både tidligere behandlede voksne og tidligere behandlede børn og unge (i alderen 12-16 år i en undersøgelse (n=18), og i alderen 7-16 år i

en understøttende undersøgelse (n=49)), og der er en tendens til en højere bivirkningsfrekvens hos børn i alderen 7-16 år sammenlignet med voksne. Der er blevet indsamlet yderligere sikkerhedsoplysninger hos børn i undersøgelser med både tidligere behandlede patienter (i alderen < 6 år (n=18) og i alderen 6 til < 12 år (n=19)) og tidligere ubehandlede patienter (i alderen < 6 år (n=23)), som understøtter en sikkerhedsprofil svarende til den, der blev observeret hos voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.](#)

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII-produkter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatika, koagulationsfaktor VIII;
ATC-kode: B02BD02.

ReFacto AF indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (moroctocog alfa) uden B-domæne. Det er et glycoprotein med en molekylmasse på ca. 170.000 Da, som består af 1438 aminosyrer. ReFacto AF har funktionelle egenskaber, der kan sammenlignes med endogen faktor VIII. Faktor VIII-aktiviteten er betydeligt nedsat hos patienter med hæmofili A, og substitutionsterapi er derfor nødvendig.

Når faktor VIII injiceres i en patient med hæmofili, går den i forbindelse med von Willebrand-faktoren i patientens kredsløb.

Aktiveret faktor VIII virker som en kofaktor for aktiveret faktor IX, hvorved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X fremskyndes. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der dannes et koagel. Hæmofili A er en kønsbestemt, arvelig blodkoagulationssygdom, der skyldes nedsat indhold af faktor VIII:C og medfører kraftig blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af traumer i forbindelse med ulykker eller operation. Ved substitutionsterapi øges indholdet af faktor VIII i plasma, hvorved det bliver muligt at opnå en midlertidig korrektion af faktormanglen og en afhjælpning af blødningstendenserne.

Klinisk virkning

Dataene i nedenstående tabel vedrører PUP- og PTP-data fra undersøgelser med ReFacto AF hos patienter på < 12 år.

Indtagelse og virkning hos pædiatrisk population

	PTP'er < 6 år	PTP'er 6 til < 12 år	PUP'er < 6 år
Dosis efter vægt (IE/kg) pr. forebyggende infusion ^a median (min.; maks.)	N=14 36 IE/kg (28; 51)	N=13 32 IE/kg (21; 49)	N=22 46 IE/kg (17;161)
Samlet antal blødninger pr. år for alle forsøgspersoner ^b median (min.; maks)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Samlet antal blødninger pr. år for forsøgspersoner, der rapporterede, at de fulgte en behovsrelateret behandling ved baseline ^c median (min.; maks)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Samlet antal blødninger pr. år for forsøgspersoner, der rapporterede, at de fulgte en forebyggende behandling ved baseline ^c median (min.; maks)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Dosis efter vægt (IE/kg) pr. blødningsepisode til behandling af blødning median (min.; maks)	N=13 35 IE/kg (28; 86)	N=14 33 IE/kg (17; 229)	N=21 55 IE/kg (11; 221)
% af blødninger, hvor behandlingen lykkedes efter ≤ 2 infusioner	98,7 %	98,8 %	96,7 %

^a Dosis og hyppighed af ReFacto AF, som blev ordineret under hele undersøgelsen, skete efter investigators skøn iht. lokal standardbehandling.

^b Forsøgspersoner i PUP-undersøgelsen var ikke forpligtet til at følge en regelmæssig, fortløbende, forebyggende behandling. Størstedelen af forsøgspersonerne fik dog regelmæssige forebyggende infusioner, med undtagelse af én forsøgsperson (som kun fik behovsrelateret behandling). Flere forsøgspersoner startede med behovsrelateret behandling, men skiftede til forebyggende behandling i løbet af undersøgelsen, og nogle forsøgspersoner fik kun sporadiske forebyggende infusioner.

^c Forsøgspersoner i PTP-undersøgelsen rapporterede deres faktor VIII-behandlingsform (forebyggende eller behovsrelateret) ved baseline, og de var ikke forpligtet til at fortsætte denne behandlingsform for at kunne deltage i undersøgelsen. Dosis og hyppighed af ReFacto AF, som blev ordineret under hele undersøgelsen, skete efter investigators skøn iht. lokal standardbehandling.

Bemærk, at antal blødninger pr. år ikke er sammenlignelig mellem forskellige faktorkoncentrater og mellem forskellige kliniske undersøgelser.

Induktion af immuntolerans

Data for induktion af immuntolerans (ITI) er blevet indsamlet fra patienter med hæmofili A, der havde udviklet faktor VIII-inhibitorer. Som en del af det pivotale studie med ReFacto hos PUP'er blev ITI-data fra 25 patienter vurderet (15 med høje titre, 10 med lave titre). Ud af disse 25 patienter havde 20 et fald i inhibitortiter til < 0,6 BE/ml, heraf 11 ud af 15 med oprindelig høj titer (≥ 5 BE/ml) og 9 ud af 10 med lav titer. Ud af 6 patienter, der havde udviklet lav titer-inhibitorer, men ikke fik ITI, havde 5 tilsvarende fald i titer. Langsigtede resultater foreligger ikke.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber ved ReFacto, der er udledt af en overkrydsningsundersøgelse med ReFacto og et plasmaderiveret FVIII-koncentrat under anvendelse af den kromogeniske substratanalyse (se pkt. 4.2) hos 18 tidligere behandlede patienter, er anført i nedenstående tabel.

Estimater for farmakokinetiske parametre for ReFacto hos tidligere behandlede patienter med hæmofili A			
Farmakokinetisk parameter	Middel	SD	Median
AUC _t (IE·time/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (time)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/time·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (time)	20,2	7,4	18,0
Genfinding (IE/dl stigning i FVIII:C pr. IE/kg indgivet FVIII)	2,4	0,38	2,5

Forkortelser: AUC_t = areal under plasmakoncentrations-tids-kurven fra nul til sidste målbare koncentration; t_{1/2} = halveringstid; CL = clearance; FVIII:C = FVIII-aktivitet; MRT = middel residensid

I en undersøgelse, hvor styrken af ReFacto AF, ReFacto og FVIII-aktiviteten i patientplasma blev målt under anvendelse af den kromogeniske substratanalyse, viste det sig, at ReFacto AF var bioækvivalent med ReFacto. Rationerne af middelværdierne fundet ved mindste kvadraters metode for ReFacto AF i forhold til ReFacto var 100,6 %, 99,5 % og 98,1 % for henholdsvis genfinding, AUC_t og AUC_∞ (areal under plasmakoncentrations-tids-kurven fra tid nul til uendelig). De tilsvarende 90 %-konfidensintervaller for forholdet mellem de geometriske middelværdier for ReFacto AF og ReFacto lå inden for bioækvivalensintervallet på 80 % til 125 %, hvilket påviste bioækvivalens mellem ReFacto AF og ReFacto.

I en farmakokinetisk overkrydsningsstudie blev de farmakokinetiske parametre for ReFacto AF bestemt ved behandlingsstart (baseline) og fulgt op hos 25 tidligere behandlede patienter (≥12 år) efter gentagen indgift af ReFacto AF i seks måneder. Ratioerne for geometriske mindste kvadraters farmakokinetiske middelværdier ved måned 6 i forhold til baseline var 107 %, 100 % og 104 % for henholdsvis genfinding, AUC_t og AUC_∞. De tilsvarende 90 %-konfidensintervaller omkring ratioerne for måned 6 i forhold til baseline for de ovennævnte farmakokinetiske parametre lå inden for ækvivalensintervallet på 80 % til 125 %. Dette tyder på, at der ikke er nogen tidsafhængige ændringer i de farmakokinetiske egenskaber for ReFacto AF.

I samme undersøgelse, hvor lægemiddelstyrken for ReFacto AF og for et sammenligningspræparat med rekombinant faktor VIII i fuld længde (FLrFVIII) samt FVIII-aktiviteten målt i patientplasma prøver blev bestemt under anvendelse af den samme étrins-koagulationsanalyse på et centralt laboratorium, viste ReFacto AF sig under anvendelse af standard bioækvivalensmetoden at være farmakokinetisk ækvivalent med FLrFVIII hos 30 tidligere behandlede patienter (≥12 år).

Hos tidligere ubehandlede patienter (PUP'er) blev de farmakokinetiske parametre for ReFacto evalueret under anvendelse af den kromogeniske analyse. Disse patienter (n=59; medianalder 10 ± 8,3 måneder) havde en gennemsnitlig genfinding i uge 0 på 1,5 ± 0,6 IE/dl pr. IE/kg (interval 0,2-2,8 IE/dl pr. IE/kg), hvilket var lavere end den, der blev opnået hos tidligere behandlede patienter, der fik ReFacto i uge 0 med en gennemsnitlig genfinding på 2,4 ± 0,4 IE/dl pr. IE/kg (interval 1,1-3,8 IE/dl pr. IE/kg). I PUP-gruppen var den gennemsnitlige genfinding stabil over tid (5 besøg i løbet af 2 år) og lå fra 1,5 til 1,8 IE/dl pr. IE/kg. Farmakokinetisk populationsmodellering med data fra 44 tidligere ubehandlede patienter gav en gennemsnitlig, estimeret halveringstid på 8,0 ± 2,2 timer.

I en undersøgelse med ReFacto AF hos 19 PUP'er havde 17 børn i alderen 28 dage til under 2 år genfinding i begyndelsen af undersøgelsen på 1,32 ± 0,65 IE/dl pr. IE/kg, og 2 børn i alderen 2 til < 6 år på 1,7 og 1,8 IE/dl pr. IE/kg. Bortset fra de tilfælde, hvor der blev påvist inhibitorer, var den gennemsnitlige genfinding den samme over tid (6 besøg i løbet af en 2-årig periode), og individuelle værdier varierede fra 0 (ved tilstedeværelse af inhibitor) til 2,7 IE/dl pr. IE/kg.

Tabellen nedenfor viser de farmakokinetiske parametre for ReFacto AF, der blev observeret efter en dosis på 50 IE/kg i en undersøgelse hos 37 pædiatriske PTP'er.

Middel $\pm$ SD faktor VIII farmakokinetiske parametre efter en enkelt dosis på 50 IE/kg hos pædiatriske PTP'er		
PK parameter	Antal forsøgspersoner	Middel ^a $\pm$ SD
Genfinding, IE/dl pr. IE/kg		
I alderen < 6 år	17	1,7 $\pm$ 0,4
I alderen 6 til 12 år	19	2,1 $\pm$ 0,8
C _{max} , IE/ml ^b	19	0,9 (45)
AUC _{inf} , IE·h/ml ^b	14	9,9 (41)
t _{1/2} , h ^b	14	9,1 $\pm$ 1,9
CL, ml/h/kg ^b	14	4,4 (30)
V _{ss} ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Geometrisk middelværdi (geometrisk CV%) for alle, undtagen aritmetisk middelværdi $\pm$ SD for trinvis genfinding og t_{1/2}.

^b Kun patienter i alderen 6 til < 12 år.

Forkortelser: C_{max}, maksimal observeret plasmakoncentration, CV, variationskoefficient, AUC_{inf}, areal under plasmakoncentrations-tids-kurven fra tid nul til uendelig, t_{1/2}, terminal halveringstid, CL, clearance, V_{ss}, steady state distributionsvolumen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Der er ikke foretaget nogen undersøgelser af karcinogenicitet eller reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver

Saccharose
Calciumchloriddihydrat
L-histidin
Polysorbat 80
Natriumchlorid

Solvens

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler, herunder andre infusionsopløsninger.

Kun det medfølgende infusionssæt må anvendes, da behandlingssvigt kan opstå som følge af absorption af human koagulationsfaktor VIII i de indvendige overflader på visse typer infusionsudstyr.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Produktet kan fjernes fra køleskab i en enkelt periode på højst 3 måneder ved stuetemperatur (op til 25 °C). Efter denne opbevaringsperiode ved stuetemperatur må produktet ikke opbevares i køleskab igen, men skal anvendes eller bortskaffes.

Efter rekonstituering

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i brug i 3 timer ved temperaturer på op til 25°C.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Produktet indeholder ikke konserveringsmiddel, og det rekonstituerede produkt skal anvendes straks eller inden for 3 timer efter rekonstituering. Anden opbevaringstid og andre opbevaringsforhold er brugerens ansvar.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Produktet indeholder ikke konserveringsmiddel, og det rekonstituerede produkt skal anvendes straks eller inden for 3 timer efter rekonstituering eller fjernelse af den grå spidshætte. Anden opbevaringstid og andre opbevaringsforhold er brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar produktet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
250 IE, 500 IE, 1000 IE eller 2000 IE pulver i et 10 ml-hætteglas (type 1-glas) med en prop (butyl) og flip-off-forsegling (aluminium) og 4 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte (type 1-glas) med en stempelprop (butyl), en kappe (butyl) og en steril hætteglasadapter til rekonstituering, et sterilt infusionsæt, alkoholkompresser, plaster og et kompres.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE eller 3000 IE frysetørret pulver i det øverste kammer og 4 ml solvent i det nederste kammer af den fyldte injektionssprøjte (type 1-glas) med butylgummistempler og -lukning, én stempelstang pr. enhed, en udluftet steril hætte af polypropylen, et sterilt infusionsæt, spritservietter, plaster og et kompres.

Pakningsstørrelse: 1 sæt.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Det frysetørrede pulver til injektionsvæske skal rekonstitueres med den medfølgende solvens [0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske] fra den fyldte injektionssprøjte under anvendelse af den sterile hætteglasadapter til rekonstituering. Hætteglasset skal rystes forsigtigt, indtil alt pulveret er opløst. Se indlægssedlen, pkt. 3, for at få yderligere oplysninger om rekonstitution og indgift.

Efter rekonstituering trækkes opløsningen tilbage i sprøjten. Opløsningen vil være klar eller let

opalagtig og farveløs. Opløsningen skal kasseres, hvis der er synlige partikler, eller misfarvning observeres.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Det frysetørrede pulver i det øverste kammer af den fyldte injektionssprøjte skal rekonstitueres med solventen [natriumklorid 9 mg/ml (0,9%)-opløsning] i det nederste kammer af den fyldte injektionssprøjte. Den fyldte injektionssprøjte skal drejes forsigtigt, indtil alt pulveret er opløst. Se indlægssedlen, pkt. 3, for at få yderligere oplysninger om rekonstituering og indgift.

Efter rekonstitution vil opløsningen være klar eller let opalagtig og farveløs. Opløsningen skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler eller misfarvning.

Produktet indeholder efter rekonstitution polysorbat-80, som er kendt for at øge ekstraktionsraten af di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylchlorid (PVC). Der skal tages højde for dette i forbindelse med forberedelse og indgivelse af produktet, inklusive opbevaringstiden i en PVC-beholder efter rekonstitution. Det er vigtigt, at anbefalingerne i pkt. 6.3 følges nøje.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. april 1999
Dato for seneste fornyelse: 15. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

REFACTO AF – YDRE PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Moroctocog alfa
(rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 250 IE moroctocog alfa (ca. 62.5 IE/ml efter rekonstitution)

1 hætteglas: 500 IE moroctocog alfa (ca. 125 IE/ml efter rekonstitution)

1 hætteglas: 1000 IE moroctocog alfa (ca. 250 IE/ml efter rekonstitution)

1 hætteglas: 2000 IE moroctocog alfa (ca. 500 IE/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saccharose,
calciumchloriddihydrat,
L-histidin,
polysorbat 80,
natriumchlorid
Læs indlægssedlen inden brug

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 250 IE moroctocog alfa

1 hætteglas med 500 IE moroctocog alfa

1 hætteglas med 1000 IE moroctocog alfa

1 hætteglas med 2000 IE moroctocog alfa

1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens

1 adapter til hætteglas

1 sterilt infusionssæt

2 alkoholkompresser

1 plaster

1 kompres

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)
--

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs brug efter rekonstituering.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

EXP

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Anvendes straks eller inden for 3 timer efter rekonstituering.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

ReFacto AF kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på op til 3 måneder.
Produktet må ikke nedkøles igen efter opbevaring ved stuetemperatur.

Dato for fjernelse fra køleskab:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kassér eventuel overskydende rekonstitueret opløsning

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**REFACTO AF – HÆTTEGLASSETS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ReFacto AF 250 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 1000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 2000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

Moroctocog alfa
(rekombinant human koagulationsfaktor VIII)
IV brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

Opbevares i køleskab

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

REFACTO AF – ETIKET TIL FYLDT SPRØJTE MED SOLVENS
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til ReFacto AF

2. ADMINISTRATIONSMETODE

IV anvendelse efter rekonstituering.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Indeholder 4 ml 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske

6. ANDET

Opbevares i køleskab

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

REFACTO AF – YDRE PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

ReFacto AF 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Moroctocog alfa
(rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte: 250 IE moroctocog alfa (ca. 62.5 IE/ml efter rekonstitution)

1 fyldt injektionssprøjte: 500 IE moroctocog alfa (ca. 125 IE/ml efter rekonstitution)

1 fyldt injektionssprøjte: 1000 IE moroctocog alfa (ca. 250 IE/ml efter rekonstitution)

1 fyldt injektionssprøjte: 2000 IE moroctocog alfa (ca. 500 IE/ml efter rekonstitution)

1 fyldt injektionssprøjte: 3000 IE moroctocog alfa (ca. 750 IE/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Læs indlægssedlen inden brug
Saccharose,
calciumchloriddihydrat,
L-histidin,
polysorbat 80,
natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte FuseNGo

1 fyldt injektionssprøjte (250 IE pulver i det øverste kammer og 4 ml solvens i det nederste kammer)

1 fyldt injektionssprøjte (500 IE pulver i det øverste kammer og 4 ml solvens i det nederste kammer)

1 fyldt injektionssprøjte (1000 IE pulver i det øverste kammer og 4 ml solvens i det nederste kammer)

1 fyldt injektionssprøjte (2000 IE pulver i det øverste kammer og 4 ml solvens i det nederste kammer)

1 fyldt injektionssprøjte (3000 IE pulver i det øverste kammer og 4 ml solvens i det nederste kammer)

1 stempelstang
1 sterilt infusionsæt
2 spritservietter

1 plaster
1 kompres
1 steril hætte med udluftning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes straks eller inden for 3 timer efter rekonstituering eller efter at den grå gummihætte på spidsen er fjernet fra sprøjten.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

ReFacto AF kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på op til 3 måneder.
Produktet må ikke nedkøles igen efter opbevaring ved stuetemperatur.

Dato for fjernelse fra køleskab:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT SPRØJTE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ReFacto AF 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Moroctocog alfa
(rekombinant human koagulationsfaktor VIII)
Til intravenøs brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 IE moroctocog alfa til intravenøs anvendelse engangsbrug

500 IE moroctocog alfa til intravenøs anvendelse engangsbrug

1000 IE moroctocog alfa til intravenøs anvendelse engangsbrug

2000 IE moroctocog alfa til intravenøs anvendelse engangsbrug

3000 IE moroctocog alfa til intravenøs anvendelse engangsbrug

6. ANDET

Opbevares i køleskab

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

moroctocog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret ReFacto AF til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge ReFacto AF
3. Sådan skal De bruge ReFacto AF
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ReFacto AF indeholder det aktive stof moroctocog alfa, human koagulationsfaktor VIII. Faktor VIII er nødvendig for at blodet kan størkne og stopper blødninger. Patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) mangler faktor VIII, eller deres faktor VIII virker ikke godt nok.

ReFacto AF anvendes til behandling og forebyggelse af blødning (profylakse) hos voksne og børn i alle aldre (også nyfødte) med hæmofili A.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge ReFacto AF

Brug ikke ReFacto AF

- hvis De er allergisk over for moroctocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i ReFacto AF (angivet i punkt 6).
hvis De er allergisk over for hamsterproteiner.

Spørg lægen, hvis De er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De bruger ReFacto AF:

- hvis De får allergiske reaktioner. Nogle af tegnene på allergiske reaktioner er besvær med at trække vejret, kortåndethed, hævelse, nældefeber, kløe, trykken for brystet, hiven efter vejret og lavt blodtryk. Anafylaksi er en alvorlig allergisk reaktion, som kan medføre besvær med at synke og/eller trække vejret, rødt eller opsvulmet ansigt og/eller hænder. Hvis nogen af disse

symptomer opstår, skal De straks standse injektionen og kontakte en læge eller straks tage på skadestuen. I tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner bør en alternativ behandling overvejes.

- Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ReFacto AF.
- hvis Deres blødninger ikke stopper som forventet, skal De kontakte Deres læge eller straks tage på skadestuen.

Brug af anden medicin sammen med ReFacto AF

Fortæl det altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger ReFacto AF.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ReFacto AF har ingen virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

ReFacto AF indeholder natrium

Efter rekonstitution indeholder ReFacto AF 1,27 mmol (eller 29 mg) natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 1,5 % af den maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Afhængigt af Deres legemsvægt og Deres dosis af ReFacto AF kan De få flere hætteglas. Dette bør tages i betragtning, hvis De er på en diæt med lavt saltindhold.

3. Sådan skal De bruge ReFacto AF

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Behandling med ReFacto AF bør indledes af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med hæmofili A. Deres læge bestemmer den dosis ReFacto AF, som De får. Denne dosis og varigheden afhænger af Deres individuelle behov for substitutionsbehandling med faktor VIII. ReFacto AF gives som injektion i en vene, som tager flere minutter. Patienter eller deres omsorgspersoner kan give injektioner af ReFacto AF, forudsat at de har fået passende instruktion.

Under behandlingen kan Deres læge beslutte at ændre den dosis ReFacto AF, som De modtager.

Tal med lægen, før De tager ud at rejse. De skal medbringe en tilstrækkelig mængde af Deres faktor VIII-produkt til forventet behandling i forbindelse med rejser.

Det anbefales, at De skriver navnet på produktets æske og produktets batchnummer ned, hver gang De bruger ReFacto AF. De kan bruge en af de aftagelige etiketter, der findes på hætteglasset, til at dokumentere batchnummeret i Deres dagbog eller til at indberette bivirkninger.

Tilberedning og administration

Anvisningerne nedenfor er almene råd. Følg Deres læges anvisninger i forbindelse med tilberedning og indgivelse af ReFacto AF.

Anvend kun den fyldte injektionssprøjte, der følger med i æsken, til tilberedning. De kan bruge andre sterile engangssprøjter ved indgivelse af medicinen.

ReFacto AF gives som intravenøs (IV) infusion efter opløsning af det frysetørrede pulver til injektion med den medfølgende solvenssprøjte [0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske]. ReFacto AF må ikke blandes med andre infusionsvæsker.

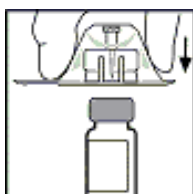
Vask altid hænder, før De udfører følgende tilberednings- og indgivelsesprocedurer. Aseptisk teknik (dvs. ren og bakteriefri) skal anvendes under hele tilberedningsprocessen.

Tilberedning:

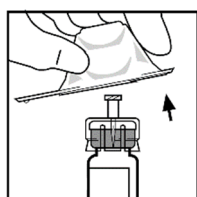
1. Lad hætteglasset med frysetørret ReFacto AF og den fyldte injektionssprøjte med solvens opná stuetemperatur.
2. Fjern plastikkappen fra hætteglasset med ReFacto AF for at afdække midten af gummiproppen.



3. Aftør toppen på hætteglasset med det medfølgende alkoholkompres, eller anvend en anden antiseptisk opløsning, og lad det tørre. Efter rensning må De ikke røre gummiproppen med hænderne eller lade den røre nogen overflade.
4. Træk låget af den klare plastikæske med adapteren. Tag ikke adapteren ud af æsken.
5. Placer hætteglasset på en plan bordplade. Mens De holder adapteræsken, sættes adapteren over hætteglasset. Pres fast mod æsken, indtil adapteren klikker på plads oven på hætteglasset, idet adapterspidsen trænger igennem hætteglassets prop.

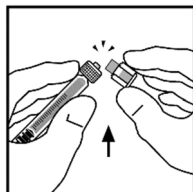


6. Løft æsken væk fra adapteren, og smid æsken ud.

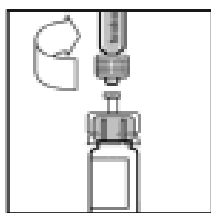


7. Sæt stempelstangen på sprøjten med solvens ved at stikke stangen ind i åbningen i sprøjtes prop og derefter skubbe og dreje med fast hånd, indtil den sidder fast i proppen.

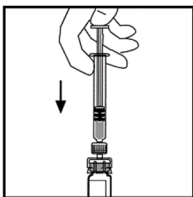
8. Bræk sikkerhedsplastikkappen på solvenssprøjten af ved at brække perforeringen på kappen. Dette gøres ved at bøje kappen op og ned, indtil perforeringen brækker. Rør ikke den indvendige side af kappen eller sprøjtespidsen. Kappen skal måske sættes på igen (hvis ikke den færdige opløsning af ReFacto AF skal bruges straks), så sæt den til side på toppen.



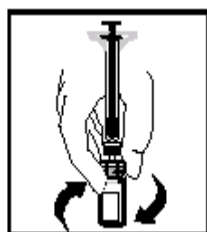
9. Placér hætteglasset på en plan bordplade. Sæt solvenssprøjten sammen med adapteren ved at sætte spidsen af sprøjten ind i adapteråbningen, mens De med fast hånd skubber og drejer sprøjten med uret, indtil den sidder fast.



10. Tryk langsomt stempelstangen ned for at sprøjte al solvensen ind i ReFacto AF-hætteglasset.



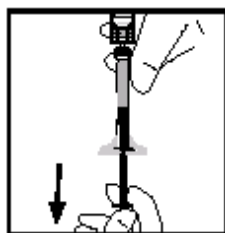
11. Mens sprøjten stadig sidder sammen med adapteren, roteres hætteglasset **forsigtigt**, indtil pulveret er opløst.



12. Den færdige opløsning skal undersøges visuelt for partikler inden indgivelse. Opløsningen vil være klar til let opalagtig og farveløs.

Bemærk: Hvis De anvender mere end et hætteglas ReFacto AF per infusion, skal hvert hætteglas tilberedes ifølge ovenstående instruktioner. Solvenssprøjten skal fjernes, så adapteren til hætteglasset er på plads, og en enkelt større luer-lock sprøjte kan bruges til at trække det færdige indhold fra hvert enkelt hætteglas tilbage.

13. Vær sikker på, at sprøjtes stempelstang er trykket helt i bund, og vend hætteglasset. Træk langsomt al opløsning gennem adapteren og tilbage i sprøjten.



14. Tag sprøjten af adapteren ved forsigtigt at trække og dreje sprøjten mod uret. Smid hætteglasset med adapteren væk.

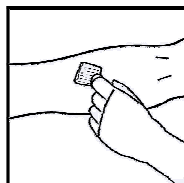
Bemærk: Hvis opløsningen ikke skal bruges straks, skal sprøjtes kappe sættes forsigtigt på igen. Rør ikke sprøjtes spids eller den indvendige side af kappen.

ReFacto AF skal anvendes inden for 3 timer efter tilberedning. Den tilberedte opløsning kan opbevares ved stuetemperatur indtil indgift.

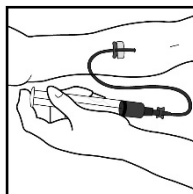
Administration (intravenøs infusion):

ReFacto AF skal indgives ved at bruge det infusionssæt, der følger med i pakningen, og den fyldte solvenssprøjte eller en steril plastik luer-lock engangssprøjte.

1. Tilslut sprøjten til luer-enden af infusionssættets slange.
2. Anlæg en årepresse og forbered injektionsstedet ved at aftørre huden grundigt med et alkoholkompres fra pakningen.



3. Indfør kanylen på infusionssættets slange i en blodåre efter lægens anvisninger, og fjern årepresen. Fjern al luft i infusionssættets slange ved at trække sprøjten tilbage. Den færdige opløsning skal injiceres intravenøst over adskillige minutter. Deres læge kan ændre den anbefalede infusionshastighed for at gøre infusionen mere behagelig.



Anbring al ubrugt opløsning, det/de tomme hætteglas og de brugte kanyler og sprøjter i en egnet beholder til kassering af medicinaffald, da disse materialer kan skade andre, hvis de ikke håndteres korrekt.

Hvis De har brugt for meget ReFacto AF

Spørg lægen eller på apoteket.

Hvis De holder op med at bruge ReFacto AF

De må ikke holde op med at bruge ReFacto AF uden at tale med Deres læge om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis der opstår **alvorlige, pludselige allergiske reaktioner** (anafylaktiske), **skal infusionen stoppes straks**. De skal **straks kontakte Deres læge**, hvis De oplever nogen af følgende tidlige symptomer på allergiske reaktioner:

- udslæt, nældefeber, vabler, udbredt kløe
- opsvulmen af læber og tunge
- besvær med at trække vejret, hvæsende vejrtrækning, trykken for brystet
- generel utilpashed
- svimmelhed eller tab af bevidsthed

Alvorlige symptomer, såsom besvær med at trække vejret og hvis De (næsten) besvimer, kræver omgående, akut behandling. Alvorlige, pludselige allergiske reaktioner er ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer).

Udvikling af antistoffer (inhibitorer)

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 patienter), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 patienter). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Udvikling af antistoffer hos patienter, som aldrig tidligere er blevet behandlet med faktor VIII-produkter
- Hovedpine
- Hoste
- Ledsmerter
- Feber

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- Blødning
- Svimmelhed
- Nedsat appetit, diarré, opkastning, mavesmerter, kvalme
- Nældefeber, udslæt, kløe
- Muskelsmerter
- Kuldegysninger, reaktion på kateterstedet
- Visse blodprøver kan udvise en stigning i antistoffer mod faktor VIII

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- Udvikling af antistoffer hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med faktor VIII-produkter (færre end 1 ud af 100 personer)
- Alvorlig overfølsomhedsreaktion
- Følelsesløshed, søvnighed, smagsændringer
- Brystsmerte, hurtige hjerteslag, hjertebanken
- Lavt blodtryk, smerte og rødme af vener forbundet med en blodprop, ansigtsrødmen
- Kortåndethed
- Kraftig svedafsondring
- Svaghed, reaktioner på injektionsstedet herunder smerte
- Let forøgelse af hjerteenzymer
- Forhøjet niveau af leverenzymmer, forhøjet bilirubin

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke ReFacto AF efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses, da det kan skade den fyldte solvenssprøjte.

For at gøre det nemmere for Dem kan medicinen fjernes fra køleskab i en enkelt periode på højst 3 måneder ved stuetemperatur (op til 25 °C). Efter denne opbevaringsperiode ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab igen, men skal anvendes eller bortskaffes. Datoen for, hvornår pakningen med ReFacto AF er taget ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C), skal noteres på den ydre karton. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den tilberedte opløsning skal anvendes inden for 3 timer efter tilberedning.

Opløsningen vil være klar til let opalagtig og farveløs. Brug ikke dette lægemiddel, hvis opløsningen er uklar eller indeholder synlige partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ReFacto AF indeholder

- Aktivt stof: moroctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII). Hvert hætteglas med ReFacto AF indeholder nominelt 250, 500, 1.000 eller 2.000 IE moroctocog alfa.

- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, calciumchloriddihydrat, L-histidin, polysorbat 80 og natriumchlorid (se punkt 2 "ReFacto AF indeholder natrium"). Der medfølger også en solvens [0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske] til rekonstituering.
- Efter at midlet er opløst i den medfølgende solvens [0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske], indeholder hvert hætteglas henholdsvis 62,5, 125, 250 eller 500 IE (baseret på styrken af moroctocog alfa, dvs. 250, 500, 1.000 eller 2.000 IE) moroctocog alfa pr. 1 ml af den færdigblandede injektionsopløsning.

Udseende og pakningsstørrelser

ReFacto AF leveres som et pulver til injektion i et hætteglas, og der medfølger en solvens i en fyldt injektionssprøjte.

Pakningen indeholder:

- Et hætteglas moroctocog alfa 250, 500, 1.000 eller 2.000 IE pulver
- En fyldt injektionssprøjte med solvens, 4 ml steril 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske til tilberedning, med en stempelstang
- En steril adapter til hætteglas
- Et sterilt infusionssæt
- To alkoholkompresser
- Et plaster
- Et kompres

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 Α.Ε

Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

moroctocog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret ReFacto AF til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge ReFacto AF
3. Sådan skal De bruge ReFacto AF
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ReFacto AF indeholder det aktive stof moroctocog alfa, human koagulationsfaktor VIII. Faktor VIII er nødvendig for at blodet kan størkne og stopper blødninger. Patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) mangler faktor VIII, eller deres faktor VIII virker ikke godt nok.

ReFacto AF anvendes til behandling og forebyggelse af blødning (profylakse) hos voksne og børn i alle aldre (også nyfødte) med hæmofili A.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge ReFacto AF

Brug ikke ReFacto AF

- hvis De er allergisk over for moroctocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i ReFacto AF (angivet i punkt 6).
hvis De er allergisk over for hamsterproteiner.

Spørg lægen, hvis De er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De bruger ReFacto AF:

- hvis De får allergiske reaktioner. Nogle af tegnene på allergiske reaktioner er besvær med at trække vejret, kortåndethed, hævelse, nældefeber, kløe, trykken for brystet, hiven efter vejret og lavt blodtryk. Anafylaksi er en alvorlig allergisk reaktion, som kan medføre besvær med at

synke og/eller trække vejret, rødt eller opsvulmet ansigt og/eller hænder. Hvis nogen af disse symptomer opstår, skal De straks standse injektionen og kontakte en læge eller straks tage på skadestuen. I tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner bør en alternativ behandling overvejes.

- Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ReFacto AF.
- hvis Deres blødninger ikke stopper som forventet, skal De kontakte Deres læge eller straks tage på skadestuen.

Brug af anden medicin sammen med ReFacto AF

Fortæl det altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De bruger ReFacto AF.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ReFacto AF har ingen virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

ReFacto AF indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 1,23 mmol (eller 29 mg) natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. fyldt sprøjte. Dette svarer til 1,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Afhængigt af Deres legemsvægt og Deres dosis af ReFacto AF kan De få flere fyldte injektionssprøjter. Dette bør tages i betragtning, hvis De er på en diæt med lavt saltindhold.

3. Sådan skal De bruge ReFacto AF

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Behandling med ReFacto AF bør indledes af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med hæmofili A. Deres læge bestemmer den dosis ReFacto AF, som De får. Denne dosis og varigheden afhænger af Deres individuelle behov for substitutionsbehandling med faktor VIII. ReFacto AF gives som injektion i en vene, og den tager flere minutter. Patienter eller deres omsorgspersoner kan give injektioner af ReFacto AF, forudsat at de har fået passende instruktion.

Under behandlingen kan Deres læge beslutte at ændre den dosis ReFacto AF, som De modtager.

Tal med lægen, før De tager ud at rejse. De skal medbringe en tilstrækkelig mængde af Deres faktor VIII-produkt til forventet behandling i forbindelse med rejser.

Det anbefales, at De skriver navnet på produktets æske og produktets batchnummer ned, hver gang De bruger ReFacto AF. De kan bruge en af de aftagelige etiketter, der findes på den fyldte sprøjte, til at dokumentere batchnummeret i Deres dagbog eller til at indberette bivirkninger.

Tilberedning og administration

Anvisningerne nedenfor er almene råd. Følg Deres læges anvisninger i forbindelse med tilberedning og indgivelse af ReFacto AF, der leveres i en fyldt injektionssprøjte. Patienter skal følge de specifikke procedurer vedrørende tilberedning og administration, som de har fået udleveret af deres læge.

ReFacto AF gives som intravenøs (IV) infusion efter tilberedning. Den fyldte injektionssprøjte består af to kamre, det ene kammer indeholder ReFacto frysetørret pulver og det andet kammer indeholder solvensen [9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske]. I forbindelse med denne vejledning vil den omtalte anordning blive omtalt som en fyldt injektionssprøjte.

Anvend kun den fyldte injektionssprøjte, der følger med i æsken, til tilberedning. De kan bruge andre sterile engangssprøjter ved indgivelse af medicinen.

ReFacto AF må ikke blandes med andre infusionsopløsninger.

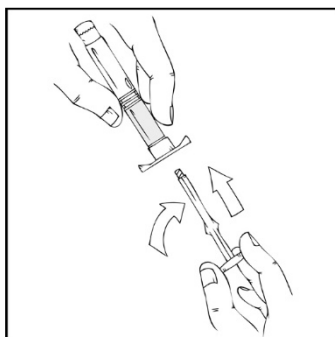
Bemærk: Hvis De har behov for at anvende mere end en fyldt sprøjte med ReFacto AF pr. infusion, skal hver sprøjte tilberedes i henhold til de specifikke anvisninger. En særskilt 10 cc Luer-Lock eller større (ikke indbefattet i dette kit) kan anvendes til at trække det rekonstituerede indhold af hver sprøjte tilbage (se **Yderligere instruktioner**)

Klargøring

1. Vask altid hænder, før De udfører følgende procedurer.
2. Der skal anvendes en aseptisk teknik (som betyder ren og fri for bakterier) under hele tilberedningsproceduren.
3. Alle komponenter, der anvendes til tilberedning og administration af dette produkt, skal bruges så hurtigt som muligt efter åbning af deres sterile beholdere for at minimere unødvendig udsættelse for luft.

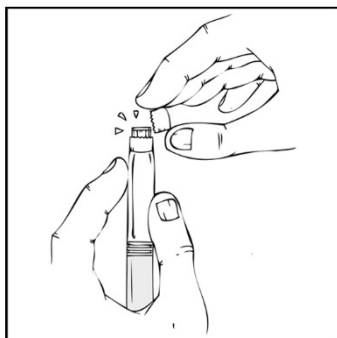
Tilberedning

1. Lad den fyldte injektionssprøjte opnå stuetemperatur.
2. Fjern indholdet fra ReFacto AF-kittet med den fyldte injektionssprøjte, og anbring det på en ren flade, så De er sikker på, at De har alt, hvad De får brug for.
3. Tag fat om stempelstangen, som det er vist på følgende diagram. Skru stempelstangen fast i åbningen i fingergrebet på ReFacto AF fyldt injektionssprøjte ved at skubbe og dreje den med uret, indtil man kan mærke modstand (ca. 2 omdrejninger).



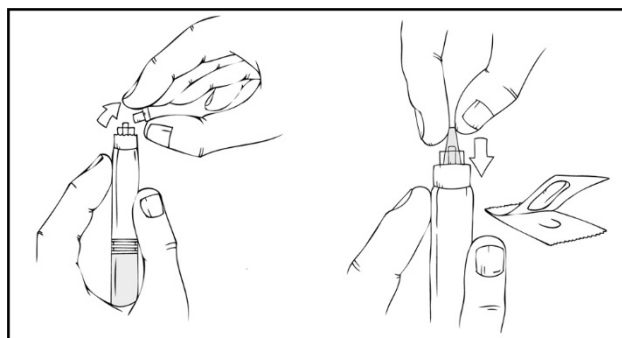
Gennem hele tilberedningsprocessen er det vigtigt at holde ReFacto fyldt injektionssprøjte lodret (med det hvide pulver oven over den klare solvens) for at undgå evt. lækage.

4. Mens De holder den fyldte injektionssprøjte lodret, fjernes den hvide forsegling ved at bøje seglet fra højre mod venstre (eller med en blid rokkende bevægelse) for at fjerne hættens perforation og komme ind til den grå gummihætte på spidsen af ReFacto fyldt injektionssprøjte.



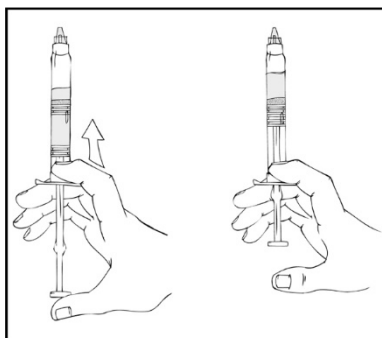
5. Tag den blå sterile beskyttelseshætte med udluftning ud af sin indpakning.

Mens De fortsat holder den fyldte injektionssprøjte lodret, fjernes den grå gummihætte på spidsen og den udskiftes med den blå beskyttelseshætte med udluftning. Denne hætte med udluftning har bittesmå huller, der tillader luften at slippe ud, så man undgår, at der opbygges tryk. Undgå at røre ved sprøjtens åbne ende eller den blå beskyttelseshætte med udluftning.

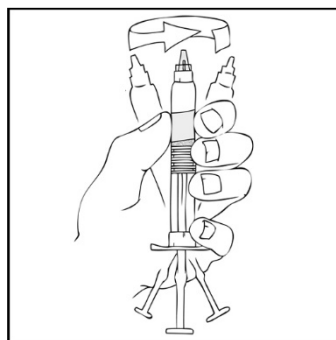


6. **Stille og roligt** skubbes stempelstangen opad, indtil de to stempler inde i den fyldte injektionssprøjte møder hinanden, og al solvensen er blevet overført til det øverste kammer, der indeholder ReFacto AF pulveret.

Bemærk: For at undgå, at der flyder væske fra spidsen af sprøjten, skal man lade være at trykke på stempelstangen med unødigt kraft.

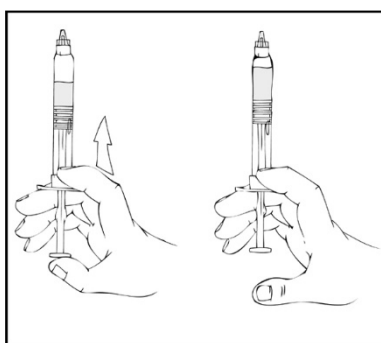


7. Mens De fortsat holder den fyldte injektionssprøjte lodret, roteres den **blidt** adskillige gange, indtil pulveret er opløst.



Efterse den færdige opløsning for partikler eller misfarvning. Opløsningen skal være klar eller let opaliserende og farveløs. Kassér den fyldte injektionssprøjte, hvis der observeres synlige partikler eller misfarvninger.

8. Mens De fortsat holder den fyldte injektionssprøjte lodret, skubbes stempelstangen langsomt opad, indtil det meste, men ikke al, luften er fjernet fra det øverste kammer.



ReFacto AF skal indgives inden for 3 timer efter enten tilberedning eller fjernelse af den grå hætte på spidsen af den fyldte injektionssprøjte.

Hvis De ikke bruger ReFacto AF opløsningen med det samme, skal De opbevare sprøjten i lodret position med den blå beskyttelseshætte med udluftning sat på den fyldte injektionssprøjte, indtil De er klar til at injicere. Den tilberedte opløsning kan opbevares ved stuetemperatur i op til 3 timer. Hvis den ikke er blevet anvendt inden for 3 timer, skal den kasseres.

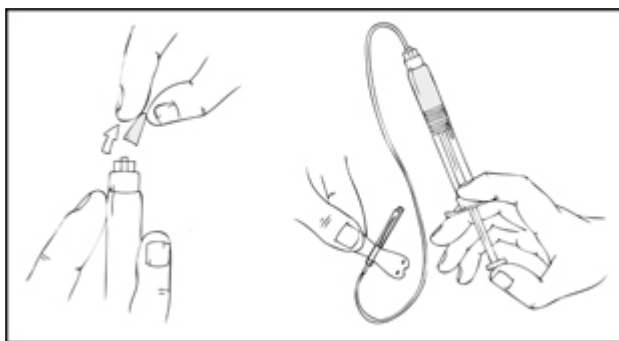
Administration (intravenøs infusion)

Deres læge eller en anden sundhedsperson skal lære Dem at injicere ReFacto AF. Når De først selv har lært at injicere, kan De følge instruktionerne i denne indlægsseddel.

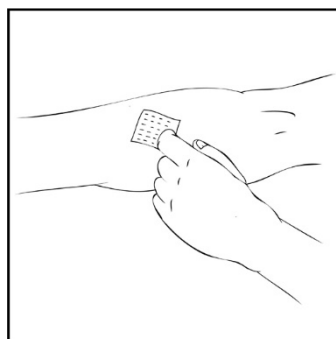
ReFacto AF indgives med intravenøs (i.v.) infusion efter at pulveret er tilberedt med solvensen (0,9 % natriumchlorid). Når ReFacto AF er blevet tilberedt, skal det efterses for partikler og misfarvning inden indgift.

ReFacto AF skal indgives ved hjælp af det infusionssæt, der er med i kittet, med mindre De har fået andet at vide af Deres læge eller en anden sundhedsperson.

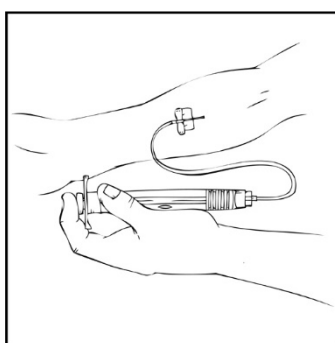
1. Fjern den blå beskyttelseshætte med udluftning og sæt det medfølgende intravenøse infusionssæt godt fast på ReFacto AF fyldt injektionssprøjte.



2. Anbring en staseslange og gør klar til injektionen ved at aftørre huden godt med en spritserviet, der følger med i kittet.



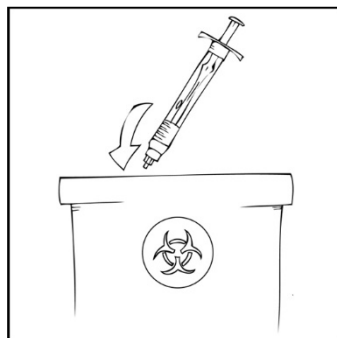
3. Fjern nålebeskyttelseshætten og indfør sommerfuglenålen, der sidder på infusionssættets slange, i venen, sådan som De er blevet instrueret i af Deres læge eller en anden sundhedsperson. Fjern staseslangen. Det tilberedte ReFacto AF produkt injiceres intravenøst og over adskillige minutter. Deres læge kan ændres på infusionshastigheden for at gøre infusionen mere behagelig. De kan drøfte den intravenøse infusionsprocedure med lægen eller en anden sundhedsperson. Forsøg ikke at injicere selv, medmindre De er grundigt oplært.



Tilberedt ReFacto AF må ikke indgives i samme slange eller beholder som andre medicinske produkter.

4. Når infusionen med ReFacto AF er slut, skal infusionssættet fjernes og kasseres. Mængden af lægemiddel, der er tilbage i infusionssættet, har ingen betydningen for din behandling.

Bemærk: Al ubrugt opløsning, den tomme injektionssprøjte og de brugte medicinske forsyninger skal bortskaffes i en beholder, der er beregnet på medicinsk affald, da disse materialer kan skade andre, hvis de ikke bortskaffes på en ordentlig måde.



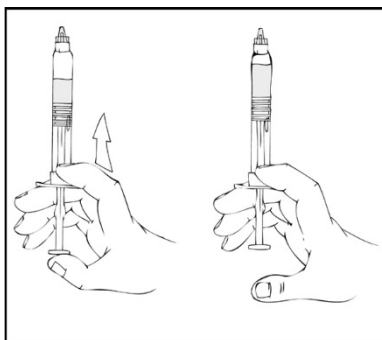
Det anbefales at registrere lot-nummeret på etiketten fra ReFacto AF fyldt injektionssprøjte, hver gang man anvender ReFacto AF. Man kan bruge den aftagelige etiket, der sidder på ReFacto fyldt injektionssprøjte, til registrering af lot-nummeret.

Supplerende instruktioner:

Tilberedning af ReFacto AF i fyldt injektionssprøjte til en 10 cc eller større sprøjte med Luer-Lock i (sprøjter på 10 cc eller større med Luer-Lock leveres ikke med)

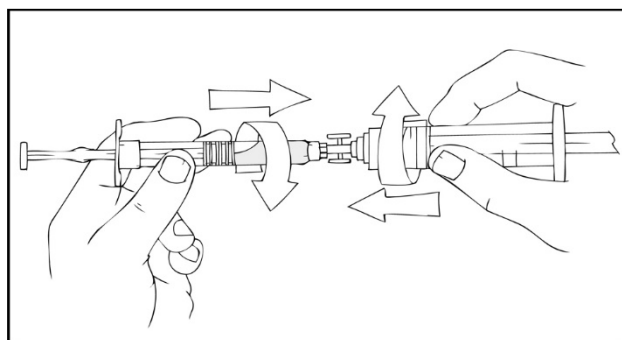
1. Iberedning (Alle ReFacto AF fyldte injektionssprøjter tilberedes i henhold til instruktionerne herover om tise Tilberedning og administration).

Mens De holder den fyldte injektionssprøjte lodret, skubbes stempelstangen langsomt opad, indtil det meste, men ikke al, luften er fjernet fra kammeret med lægemidlet.

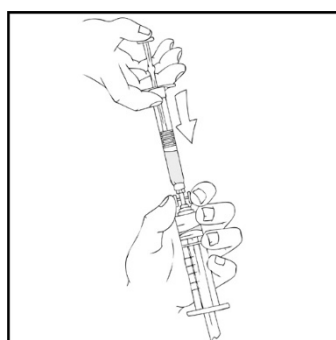


2. Tag Luer-til-Luer sprøjtekonnektoren ud af sin indpakning (Luer-til-Luer sprøjtekonnektorer leveres ikke med).

3. Forbind en steril 10 cc eller større Luer-Lock sprøjte med den ene åbning i sprøjtekonnektoren og ReFacto AF fyldt injektionssprøjte i den anden åbning i den modsatte ende.

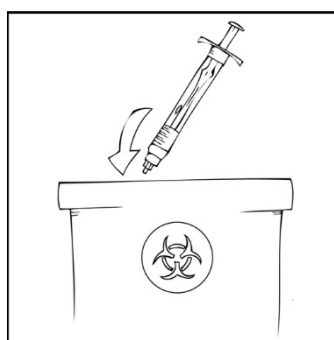


4. Med den fyldte ReFacto AF injektionssprøjte øverst trykkes stemplet langsomt ned, indtil indholdet er tømt ud i en 10 cc eller større Luer-Lock sprøjte.



5. Fjern den tomme ReFacto AF fyldte injektionssprøjte og gentag trin 3 og 4 ovenfor til yderligere rekonstituerede sprøjter.
6. Fjern Luer-til-Luer sprøjtekonnektoren fra den 10 cc eller større Luer-Lock sprøjte og sæt infusionssættet på som beskrevet ovenfor under anvisningerne for den fyldte injektionssprøjte (se Administration (intravenøs infusion)).

Bemærk: Al ubrugt opløsning, den tomme sprøjte og de brugte medicinske forsyninger skal bortskaffes i en beholder, der er beregnet på medicinsk affald, da disse materialer kan skade andre, hvis de ikke bortskaffes på en ordentlig måde.



Hvis De har brugt for meget ReFacto AF

Henvend Dem til lægen eller på apoteket.

Hvis De holder op med at bruge ReFacto AF

Hold ikke op med at tage ReFacto AF uden efter aftale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis der opstår **alvorlige, pludselige allergiske reaktioner** (anafylaktiske), **skal injektionen stoppes straks**. De skal **straks kontakte Deres læge**, hvis De oplever nogen af følgende tidlige symptomer på allergiske reaktioner:

- udslæt, nældefeber, vabler, udbredt kløe
- opsvulmen af læber og tunge
- besvær med at trække vejret, hvæsende vejrtrækning, trykken for brystet
- generel utilpashed
- svimmelhed eller tab af bevidsthed

Alvorlige symptomer, såsom besvær med at trække vejret og hvis De (næsten) besvimer, kræver omgående, akut behandling. Alvorlige, pludselige allergiske reaktioner er ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer).

Udvikling af antistoffer (inhibitorer)

Hos børn, der ikke tidligere er behandlet med faktor VIII-lægemidler, kan der dannes inhibitorantistoffer (se afsnit 2) med en meget almindelig hyppighed (flere end 1 ud af 10 patienter). Men hos patienter, der tidligere er behandlet med faktor VIII (flere end 150 dages behandling) er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 patienter). Hvis dette sker, vil De eller Deres barns medicin måske holde op med at virke rigtigt, og De eller Deres barn kan opleve vedvarende blødning. Hvis dette sker, skal De straks kontakte Deres læge.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Udvikling af antistoffer hos patienter, som aldrig tidligere er blevet behandlet med faktor VIII-produkter
- Hovedpine
- Hoste
- Ledsmerter
- Feber

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- Blødning
- Svimmelhed
- Nedsat appetit, diarré, opkastning, mavesmerter, kvalme
- Nældefeber, udslæt, kløen
- Muskelsmerter
- Kuldegysninger, reaktion på kateterstedet
- Visse blodanalyser kan vise en stigning i antistoffer mod faktor VIII

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- Udvikling af antistoffer hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med faktor VIII produkter (færre end 1 ud af 100 personer)

- Alvorlig overfølsomhedsreaktion
- Følelsesløshed, søvnighed, smagsændringer
- Brystmerter, hurtige hjerteslag, hjertebanken
- Lavt blodtryk, smerte og rødme af vener forbundet med en blodprop, ansigtsrødmen
- Kortåndethed
- Kraftig svedafsondring
- Svaghed, reaktioner på injektionsstedet herunder smerte
- Let forøgelse af hjerteenzymmer
- Forhøjet niveau af leverenzymmer, forhøjet bilirubin

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke ReFacto AF efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på etiketten på sprøjten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses, da det kan skade den fyldte injektionssprøjte.

For at gøre det nemmere for Dem kan medicinen fjernes fra køleskab i en enkelt periode på højst 3 måneder ved stuetemperatur (op til 25 °C). Efter denne opbevaringsperiode ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab igen, men skal anvendes eller bortskaffes. Datoen for, hvornår pakningen med den fyldte injektionssprøjte med ReFacto AF er taget ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C), skal noteres på den ydre karton.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den tilberedte opløsning skal anvendes inden for 3 timer efter tilberedning eller fjernelsen af den grå hætte på spidsen.

Opløsningen vil være klar til let opaliserende og farveløs. Brug ikke dette lægemiddel, hvis opløsningen er uklar eller indeholder synlige partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ReFacto AF indeholder

- Aktivt stof: moroctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII). Hver fyldt injektionssprøjte med ReFacto AF indeholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE moroctocog alfa. Den fyldte injektionssprøjte med ReFacto AF indeholder også en solvens [natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektion] til rekonstituering af moroctocog alfa.

- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, calciumchloriddihydrat, L-histidin, polysorbat 80 og natriumchlorid (se punkt 2 ”ReFacto AF indeholder natrium”).
- Efter at midlet er opløst i den medfølgende solvens [0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske], indeholder den tilberedte injektions-opløsning henholdsvis 62,5, 125, 250, 500 eller 750 IE af moroctocog alfa (baseret på styrken af moroctocog alfa, dvs. 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE)

Udseende og pakningsstørrelser

ReFacto AF leveres som et pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte som indeholder ReFacto AF pulver i det øverste kammer og en solvens [9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske] i det nederste kammer.

Pakningen indeholder:

- En fyldt injektionssprøjte med moroctocog alfa 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE som pulver og en solvens, 4 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til tilberedning til injektion
- En stempelstang
- En blå steril beskyttelseskappe med udluftning
- Et sterilt infusionssæt
- To spritservietter
- Et plaster
- Et kompres

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 Α.Ε

Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.