

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
ReFacto AF 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E.* Moroctocog alfa**.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 62,5 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E.* Moroctocog alfa**.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 125 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominell 1.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 250 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominell 2.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 500 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält nominell 250 I.E.* Moroctocog alfa**.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 62,5 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält nominell 500 I.E.* Moroctocog alfa**.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 125 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält nominell 1.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 250 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält nominell 2.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 500 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält nominell 3.000 I.E. * Moroctocog alfa**.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 750 I.E. Moroctocog alfa.

* Die Aktivität (Internationale Einheiten, I.E.) wird anhand des in der Europäischen Pharmakopoe beschriebenen chromogenen Assays bestimmt. Die spezifische Aktivität von ReFacto AF beträgt 7.600–13.800 I.E./mg Protein.

** Humaner Gerinnungsfaktor VIII, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird. Moroctocog alfa ist ein Glykoprotein mit 1.438 Aminosäuren mit einer Aminosäuresequenz, die der 90- und 80-kDa-Form von Faktor VIII entspricht (d. h., die B-Domäne ist entfernt), und hat posttranslationale Modifikationen, die denen des aus Plasma gewonnenen Moleküls ähnlich sind.

Der Herstellungsprozess von ReFacto wurde geändert, um jegliches exogene, vom Menschen oder Tier stammende Protein im Zellkulturprozess, bei der Aufreinigung oder in der Endformulierung zu eliminieren. Gleichzeitig wurde der Handelsname in ReFacto AF geändert.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Nach Rekonstitution 1,27 mmol (29 mg) Natrium pro Durchstechflasche oder Fertigspritze.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißer/ weißgrauer Pulverkuchen/ Pulver

Klares, farbloses Lösungsmittel

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Weißer/ weißgrauer Pulverkuchen/ Pulver in der oberen Kammer der Fertigspritze

Klares, farbloses Lösungsmittel in der unteren Kammer der Fertigspritze

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)

ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet.

ReFacto AF enthält keinen Von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des Von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie A erfahrenen Arztes begonnen werden.

Überwachung der Behandlung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-VIII-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten (Recovery) zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mittels einer Gerinnungsanalyse (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei der Überwachung der Spiegel der Faktor-VIII-Aktivität während der Behandlung mit ReFacto AF wird die Verwendung des chromogenen Assays empfohlen. Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen *In-vitro*-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in Blutproben der Patienten können die Ergebnisse der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Auch kann es zu erheblichen Abweichungen zwischen Testergebnissen des einstufigen aPTT-basierten Gerinnungstests und dem chromogenen Assay kommen. Typischerweise sind die Ergebnisse des einstufigen Gerinnungstests 20–50 % niedriger als die des chromogenen Assays. Der ReFacto-AF-Laborstandard kann zur Korrektur dieser Abweichung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2). Dies ist besonders dann wichtig, wenn das Labor und/ oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die applizierten Dosen müssen entsprechend dem klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Bei Vorhandensein eines Inhibitors kann eine höhere Dosierung oder eine entsprechende spezifische Behandlung erforderlich werden.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Standards für Faktor-VIII-Produkte, in internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als ein Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder in I.E. (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben. Eine I.E. der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Ein anderes Moroctocog-alfa-Produkt, das zur Verwendung außerhalb Europas zugelassen wurde, ist herstellereits mit einer abweichenden Aktivität ausgewiesen, die mittels des einstufigen Gerinnungstests gegen den internationalen WHO-Standard kalibriert wurde. Dieses Produkt hat den Handelsnamen XYNTHA. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Methoden, die angewendet werden, um die Aktivitäten von XYNTHA und ReFacto AF zu bestimmen, entspricht 1 I.E. XYNTHA (kalibriert mit dem einstufigen Gerinnungstest) etwa 1,38 I.E. ReFacto AF (kalibriert mit dem chromogenen Assay). Wenn ein Patient, der normalerweise mit XYNTHA behandelt wird, ReFacto AF verordnet bekommt, sollte der behandelnde Arzt auf der Basis der Messwerte der Faktor-VIII-Recovery eine Anpassung der Dosierungsempfehlungen in Erwägung ziehen.

Personen mit Hämophilie A sollten auf der Basis ihres laufenden Behandlungsschemas angewiesen werden, bei Reisen eine angemessene Menge des Faktor VIII-Produkts für vor auszusehende Behandlungen mitzuführen. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich vor Reisen mit ihrem Arzt oder Apotheker zu beraten.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 I.E. von Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht. Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) x 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl), wobei „0,5 I.E./kg pro I.E./dl“ den reziproken Wert der Wiederfindung (Recovery) darstellt, die im Allgemeinen nach Infusionen von Faktor VIII beobachtet wird.

Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den nachfolgend aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor-VIII-Aktivität nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % des Normbereichs oder in I.E./dl) im angegebenen Behandlungszeitraum abfallen. Die Angaben in der nachstehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)
Blutung		
Beginnende Hämarthrosen, Blutungen im Muskel- oder Mundbereich	20–40	Wiederholung der Infusion alle 12–24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerzen, gestillt oder eine Wundheilung erreicht ist
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30–60	Wiederholung der Infusion alle 12–24 Stunden über 3–4 Tage oder länger, bis die Schmerzen und akuten Behinderungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Wiederholung der Infusion alle 8–24 Stunden, bis der Patient außer Gefahr ist
Operationen		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Wiederholung der Infusion alle 24 Stunden für mindestens 1 Tag bis eine Wundheilung erreicht ist
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8–24 Stunden bis zur ausreichenden Wundheilung; anschließend Weiterbehandlung für mindestens 7 weitere Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30–60 % (I.E./dl)

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Verabreichungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Wenn jüngere Kinder (im Alter unter 6 Jahren) mit ReFacto AF behandelt werden, sollte die Notwendigkeit einer im Vergleich zu Erwachsenen und älteren Kindern erhöhten Dosis vorab berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Menschen

An klinischen Studien nahmen keine Patienten ab 65 Jahren teil. Die Dosis sollte bei älteren Patienten im Allgemeinen individuell bestimmt werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

ReFacto AF wird nach Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit der mitgelieferten Natriumchloridlösung zur Injektion (in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) über mehrere Minuten als intravenöse Infusion verabreicht. Die Applikationszeit sollte dabei so gewählt werden, wie es für den Patienten angenehm ist. Wenn medizinische Laien das Produkt verabreichen, wird ein geeignetes Training empfohlen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Die Patienten können eines der abziehbaren Etiketten, die sich auf der Durchstechflasche oder der Fertigspritze befinden, in ihrem Patiententagebuch aufkleben, um die Chargennummer zu dokumentieren oder um Nebenwirkungen zu berichten.

Überempfindlichkeit

Es wurden im Zusammenhang mit ReFacto AF allergische Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, müssen die Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels unverzüglich zu beenden und ihren Arzt zu kontaktieren. Die Patienten müssen über frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustkorb, keuchende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie, aufgeklärt werden.

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardbehandlung gegen Schock eingeleitet werden.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, bleibt jedoch das ganze Leben lang bestehen, auch wenn eine Inhibitorentwicklung danach nur noch gelegentlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Berichte über mangelhafte Wirksamkeit

Während der klinischen Studien und nach Markteinführung von ReFacto wurde über eine mangelhafte Wirksamkeit, besonders bei Patienten in der Prophylaxe, berichtet. Diese mangelhafte Wirksamkeit von ReFacto wurde beschrieben als „Blutung in die Zielgelenke“, „Blutung in neue Gelenke“ oder „das subjektive Gefühl einer neuen Blutung“ beim Patienten. Bei einer Umstellung auf ReFacto AF ist es wichtig, die Dosis individuell einzustellen und den Faktorenspiegel jedes Patienten zu überwachen, um ein adäquates Ansprechen auf die Therapie sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (CVAD = Central Venous Access Devices) erforderlich ist, sollte das Risiko CVAD-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Natriumgehalt

Das Arzneimittel enthält nach Rekonstitution 1,27 mmol (29 mg) Natrium je Durchstechflasche oder Fertigspritze, entsprechend 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen maximal empfohlenen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Abhängig vom Körpergewicht des Patienten und der Dosierung von ReFacto AF können Patienten mehrere Durchstechflaschen oder Fertigspritzen erhalten. Dies ist zu berücksichtigen, wenn der Patient eine natriumarme Diät einhalten soll.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen rekombinanter Gerinnungsfaktor-VIII-Produkte mit anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor VIII wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt, sodass keine Daten zur Fertilität vorliegen. Da Hämophilie A nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungswerte zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ReFacto AF hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (zu denen Angioödeme, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustkorb, Kribbeln, Erbrechen sowie keuchende Atmung zählen können) wurden unter ReFacto sporadisch beobachtet und können sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie, einschließlich Schock, entwickeln (siehe Abschnitt 4.4)

In ReFacto AF können Spuren von Hamsterprotein enthalten sein. Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterprotein beobachtet, ohne dass dies klinische Folgen gehabt hätte. In einer Studie mit ReFacto zeigten 20 von 113 (18 %) vorbehandelten Patienten (PTPs) einen Anstieg der Anti-CHO-Antikörper-Titer, jedoch ohne irgendwelche sichtbaren klinischen Auswirkungen.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich ReFacto AF, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren kann sich dies in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit äußern. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term-Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bewertet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in den klinischen Studien mit ReFacto oder ReFacto AF gemeldet wurden. Die Häufigkeitsangaben basieren auf Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in gepoolten klinischen Studien mit 765 Teilnehmern bei der Behandlung auftraten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad

aufgeführt.

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	FVIII-Inhibition (PUPs)*		FVIII-Inhibition (PTPs)*
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Neuropathie (peripher), Somnolenz, Störungen des Geschmackssinns
Herzerkrankungen			Angina pectoris, Tachykardie, Herzklopfen
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagie, Hämatom	niedriger Blutdruck, Thrombophlebitis, Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Ausschlag, Hautjucken	Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Schüttelfrost, katheterbedingte Reaktion	Asthenie, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle
Untersuchungen		Antikörpertest positiv, Anti-Faktor-VIII-Antikörpertest positiv	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Blutbilirubin erhöht, Blutkreatinphosphokinase erhöht

* Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen Faktor VIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten

Kinder und Jugendliche

Für einen Fall einer Zystenbildung bei einem 11-jährigen Patienten und einen Fall von Verwirrung bei einem 13-jährigen Patienten wurde ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der ReFacto AF-Behandlung beschrieben.

Die Sicherheit von ReFacto AF wurde in Studien sowohl an vorbehandelten Erwachsenen als auch an vorbehandelten Kindern und Jugendlichen (n = 18, Alter: 12–16 Jahre in einer Studie und n = 49, Alter: 7–16 Jahre in einer supportiven Studie) untersucht, mit einer Tendenz hin zu höheren Nebenwirkungsraten bei Kindern im Alter von 7–16 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen. Zusätzliche Daten zur Sicherheit bei Kindern wurden in Studien sowohl an vorbehandelten (n = 18, Alter: < 6 Jahre und n = 19, Alter: 6 bis < 12 Jahre) als auch an nicht vorbehandelten Patienten (n = 23, Alter: < 6 Jahre) gesammelt, aus denen sich ein Sicherheitsprofil ähnlich wie bei erwachsenen Patienten ergab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome von Überdosierung im Zusammenhang mit rekombinanten Gerinnungsfaktor-VIII-Produkten berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII; ATC-Code: B02BD02

ReFacto AF enthält einen B-Domänen-deletierten rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII (Moroctocog alfa). Dieser ist ein Glykoprotein mit einer Molekülmasse von ca. 170.000 Da, das aus 1.438 Aminosäuren besteht. Die Wirkungsweise von ReFacto AF ist mit der des endogenen Faktor VIII vergleichbar. Da die Aktivität des Faktor VIII bei Hämophilie A stark vermindert ist, ist eine Substitutionstherapie erforderlich.

Nach Infusion bindet Faktor VIII an den Von-Willebrand-Faktor, der im Blutkreislauf des hämophilen Patienten vorhanden ist.

Aktivierter Faktor VIII beschleunigt als Co-Faktor von aktiviertem Faktor IX die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin setzt schließlich Fibrinogen in Fibrin um, wodurch sich ein Gerinnsel bildet. Hämophilie A ist eine angeborene, geschlechtsspezifische Störung der Blutgerinnung, bedingt durch erniedrigte Faktor-VIII:C-Spiegel, und führt zu ausgeprägten Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines durch Verletzung oder Operation hervorgerufenen Traumas. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Spiegel erhöht, wodurch der Faktor-VIII-Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.

Klinische Wirksamkeit

Die Daten in der folgenden Tabelle beziehen sich auf PUPs und PTPs aus Studien zu ReFacto AF an Patienten < 12 Jahren.

Faktor-Verbrauch und Wirksamkeitsergebnisse bei Kindern und Jugendlichen

	PTPs < 6 Jahre	PTPs 6 bis < 12 Jahre	PUPs < 6 Jahre
Dosis nach Gewicht (IE/kg) pro Prophylaxe-Infusion ^a Median (min, max)	n = 14 36 IE/kg (28, 51)	n = 13 32 IE/kg (21, 49)	n = 22 46 IE/kg (17, 161)
Gesamt-ABR aller Teilnehmer ^b Median (min, max)	--	--	n = 23 3,17 (0,0, 39,5)
Gesamt-ABR bei Teilnehmern mit Angabe einer Bedarfsbehandlung bei Studienbeginn (Baseline) Median (min, max)	n = 5 41,47 (1,6, 50,6)	n = 9 25,22 (0,0, 46,6)	--
Gesamt-ABR bei Teilnehmern mit Angabe einer Prophylaxe-Behandlung bei Baseline ^c Median (min, max)	n = 13 1,99 (0,0, 11,2)	n = 9 5,55 (0,0, 13,0)	--
Dosis nach Gewicht (IU/kg) pro Blutungsepisode bei Blutungsbehandlung Median (min, max)	n = 13 35 IE/kg (28, 86)	n = 14 33 IE/kg (17, 229)	n = 21 55 IE/kg (11, 221)
% der mit ≤ 2 Infusionen erfolgreich behandelten Blutungen	98,7 %	98,8 %	96,7 %

^a Die verordnete Dosis und Frequenz von ReFacto AF während der Studie lag im Ermessen des Prüfarztes gemäß lokalem Behandlungsstandard.

^b Teilnehmer der PUP-Studie mussten kein regelmäßiges, kontinuierliches Prophylaxe-Regime einhalten. Mit der Ausnahme eines Teilnehmers (mit Behandlung bei Bedarf) erhielten jedoch die meisten Teilnehmer regelmäßige Infusionen zur Prophylaxe. Mehrere Teilnehmer begannen mit Infusionen bei Bedarf, wurden jedoch während der Studienteilnahme auf eine prophylaktische Behandlung umgestellt. Manche Teilnehmer erhielten nur sporadisch Infusionen zur Prophylaxe.

^c Teilnehmer der PTP-Studie gaben bei Studienbeginn (Baseline) an, ob sie eine FVIII-Behandlung als Prophylaxe oder bei Bedarf erhielten. Eine Einhaltung des jeweiligen Behandlungsschemas war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. Die verordnete Dosis und Frequenz von ReFacto AF während der Studie lag im Ermessen des Prüfarztes gemäß lokalem Behandlungsstandard.

Abkürzungen: ABR = errechnete jährliche Blutungsrate (annualised bleeding rate)

Zu beachten ist, dass die errechnete jährliche Blutungsrate (annualised bleeding rate, ABR) zwischen verschiedenen Faktor-Konzentrationen und zwischen verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

Immuntoleranzinduktion

Die Daten zur Immuntoleranzinduktion (ITI) wurden an Hämophilie-A-Patienten erhoben, die Inhibitoren gegen den Faktor VIII entwickelt hatten. Als Teil der pivotalen Studie mit ReFacto an PUPs wurden ITI-Daten von 25 Patienten überprüft (15 mit hohen Titern, 10 mit niedrigen Titern). Von diesen 25 Patienten wiesen 20 eine Abnahme des Inhibitortiters auf $< 0,6$ B.E./ml auf. 11 von ihnen gehörten zu den 15 Patienten, die anfänglich hohe Titer hatten (≥ 5 B.E./ml) und 9 gehörten zu den 10 Patienten, die anfänglich niedrige Titer hatten. Von den 6 Patienten, die niedrige Inhibitortiter entwickelten aber keine ITI erhielten, wiesen 5 eine ähnliche Abnahme des Titers auf. Es liegen keine Langzeitergebnisse vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ReFacto, die sich unter Verwendung des chromogenen Assays (siehe Abschnitt 4.2) aus einer Cross-over-Studie von ReFacto mit einem plasmatischen F-VIII-Konzentrat an 18 vorbehandelten Patienten herleiten, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Abschätzungen der pharmakokinetischen Parameter für ReFacto bei zuvor behandelten Patienten mit Hämophilie A			
PK-Parameter	Mittelwert	SD	Median
AUC _t (I.E.·h/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
Recovery (I.E./dl Anstieg von FVIII:C je I.E./kg verabreichten FVIII)	2,4	0,38	2,5

Abkürzungen: AUC_t = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Zeitpunkt „0“ bis „letzte messbare Konzentration“; t_{1/2} = Halbwertszeit; CL = Clearance; FVIII:C = FVIII-Aktivität, MRT = mittlere Verweildauer (mean residence time)

In einer Studie, in der die Aktivitäten von ReFacto AF, von ReFacto und die Aktivität von FVIII unter Verwendung des chromogenen Assays im Plasma von Patienten gemessen wurden, wurde gezeigt, dass ReFacto AF zu ReFacto bioäquivalent ist. Basierend auf der Methode der kleinsten Quadrate war das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte von ReFacto AF zu ReFacto für die Recovery 100,6 %, für AUC_t 99,5 % und für AUC_∞ (Fläche unter der Kurve [area under the curve, AUC] von Zeitpunkt „0“ bis „unendlich“) 98,1 %. Die entsprechenden 90-%-Konfidenzintervalle für die Verhältnisse zwischen den geometrischen Mittelwerten von ReFacto AF und ReFacto lagen innerhalb des Bioäquivalenzfensters von 80 % bis 125 %, was die Bioäquivalenz von ReFacto AF zu ReFacto zeigt.

In einer Studie mit Cross-over-Design zur Pharmakokinetik wurden die pharmakokinetischen Parameter für ReFacto AF bei 25 vorbehandelten Patienten (≥ 12 Jahre) zum Studienbeginn (Baseline) und nach wiederholter Anwendung über 6 Monate bestimmt. Basierend auf der Methode der kleinsten Quadrate war das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte vom Wert „Monat 6“ zu Studienbeginn (Baseline) für die Recovery 107 %, für AUC_t 100 % und für AUC_∞ 104,0 %. Die entsprechenden 90-%-Konfidenzintervalle für die Verhältnisse zwischen „Monat 6“ zu Studienbeginn (Baseline) der oben genannten pharmakokinetischen Parameter lagen innerhalb des Bioäquivalenzfensters von 80 % bis 125 %. Dies zeigt, dass keine zeitabhängigen Veränderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften von ReFacto AF auftreten.

In derselben Studie mit 30 vorbehandelten Patienten (≥ 12 Jahre), in der die F-VIII-Aktivität von ReFacto AF und eines rekombinanten Volllängen-Faktor VIII (FLrFVIII) als Vergleichspräparat in Plasmaproben von Patienten in einem zentralen Labor unter Verwendung des gleichen einstufigen Gerinnungstests bestimmt wurde, wurde gezeigt, dass ReFacto AF im Vergleich mit dem FLrFVIII unter Verwendung des Standardansatzes zur Bioäquivalenz diesem pharmakokinetisch äquivalent ist.

Bei PUPs wurden die pharmakokinetischen Parameter von ReFacto mit dem chromogenen Assay ermittelt. Diese Patienten (n = 59; medianes Alter: 10 ± 8,3 Monate) hatten eine mittlere Recovery von ReFacto in der Woche „0“ von 1,5 ± 0,6 I.E./dl pro I.E./kg (Spanne: 0,2–2,8 I.E./dl pro I.E./kg), was niedriger war als bei PTPs, die mit ReFacto behandelt worden waren. Diese hatten in der Woche „0“ eine mittlere Recovery von 2,4 ± 0,4 I.E./dl pro I.E./kg (Spanne: 1,1–3,8 I.E./dl pro I.E./kg). Die mittlere Recovery war bei PUPs über die Zeit stabil (5 Besuche während einer Zeit von 2 Jahren) und reichte von 1,5 I.E. bis 1,8 I.E./dl je I.E./kg. Die Berechnung eines pharmakokinetischen Modells für die Population auf der Basis der Daten von 44 PUPs führte zu einer mittleren geschätzten Halbwertszeit von 8,0 ± 2,2 Stunden.

In einer Studie zu ReFacto AF an 19 PUPs lag die Recovery zu Beginn der Studie bei den 17 Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 2 Jahren bei $1,32 \pm 0,65$ IE/dl pro IE/kg und bei den 2 Kindern zwischen 2 und < 6 Jahren bei 1,7 und 1,8 IE/dl pro IE/kg. Außer in den Fällen mit Nachweis von Inhibitoren war die mittlere Recovery im Zeitverlauf stabil (6 Termine in 2 Jahren), und die individuellen Werte lagen zwischen 0 (bei Nachweis von Inhibitoren) bis 2,7 IE/dl pro IE/kg.

Die folgende Tabelle zeigt die pharmakokinetischen Parameter für ReFacto AF, die in einer Studie an 37 pädiatrischen PTPs nach einer Dosis von 50 IE/kg beobachtet wurden.

Mittelwert \pm SD pharmakokinetischer Parameter von FVIII nach Einzeldosis mit 50 IE/kg bei pädiatrischen PTPs		
PK-Parameter	Anzahl Teilnehmer	Mean ^a \pm SD
Recovery, IE/dl pro IE/kg		
Alter: < 6 Jahre	17	1,7 \pm 0,4
Alter: 6 bis < 12 Jahre	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 Geometrisches Mittel (geometrischer CV%) für alle, außer arithmetisches Mittel \pm SD für inkrementelle Recovery und $t_{1/2}$.

^b Nur Patienten zwischen 6 und < 12 Jahren.

Abkürzungen: C_{max} = maximale beobachtete Plasmakonzentration; CV = Variationskoeffizient (coefficient of variation); AUC_{inf} = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Zeitpunkt „0“ mit Extrapolation bis „unendlich“ (area under the curve); $t_{1/2}$ = terminale Halbwertszeit; CL = Clearance; V_{ss} = Steady-State-Volumen der Verteilung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Untersuchungen zum kanzerogenen Potenzial oder zur Reproduktionstoxikologie durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Sucrose

Calciumchlorid-Dihydrat

L-Histidin

Polysorbat 80

Natriumchlorid

Lösungsmittel

Natriumchlorid

Wasser zur Injektion

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, einschließlich anderer Infusionslösungen.

Es ist ausschließlich das mitgelieferte Infusionsset zu verwenden, da es zu einem Behandlungsmisserfolg aufgrund der Adsorption von menschlichem Gerinnungsfaktor VIII an die inneren Oberflächen einiger Infusionshilfsmittel kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Produkt darf einmalig aus der Kühlung entnommen und max. 3 Monate bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden. Am Ende dieser Aufbewahrungszeit bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht mehr in die Kühlung zurückgestellt werden, sondern muss verwendet oder entsorgt werden.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 3 Stunden bei Temperaturen bis zu 25 °C gezeigt.

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Das Produkt enthält kein Konservierungsmittel, und das aufgelöste Produkt sollte unmittelbar nach dem Auflösen oder innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Andere Aufbewahrungszeiten und Bedingungen während der Anwendung unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Das Produkt enthält kein Konservierungsmittel. Das aufgelöste Produkt sollte unmittelbar nach dem Auflösen oder innerhalb von 3 Stunden nach Auflösen oder Entfernen der grauen Spritzenkappe verwendet werden. Andere Aufbewahrungszeiten und Bedingungen während der Anwendung unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Arzneimittel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E. Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Butyl) und „Flip-off“-Kappe (Aluminium) und 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen für den Kolben (Butyl), einer Spritzenkappe

(Butyl) und einem sterilen Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zur Rekonstitution, ein steriles Infusionsset, Alkoholtupfer, ein Heftpflaster und eine Mullkomresse.

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E. oder 3.000 I.E. lyophilisiertes Pulver in der oberen Kammer und 4 ml Lösungsmittel in der unteren Kammer der Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolben und Verschluss aus Butylgummi, ein Spritzenkolben zum Zusammensetzen, eine belüftete sterile Spritzenkappe aus Polypropylen, ein steriles Infusionsset, Alkoholtupfer, ein Heftpflaster und eine Mullkomresse.

Abgepackt als Einzelpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Der Inhalt der Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Produktpulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss unter Verwendung des sterilen Adapters als Hilfsmittel zur Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (Natriumchloridlösung zur Injektion in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) aus der Fertigspritze rekonstituiert werden. Die Durchstechflasche sollte leicht geschwenkt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Bitte beachten Sie auch in der Packungsbeilage Abschnitt 3 mit weiteren Informationen zur Rekonstitution und Verabreichung.

Nach dem Auflösen ist die Lösung wieder in die Fertigspritze aufzuziehen. Die Lösung wird klar oder etwas schillernd und farblos sein. Wenn Schwebepartikel sichtbar sind oder bei Verfärbung ist die Lösung zu verwerfen.

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Das lyophilisierte Pulver in der oberen Kammer der Fertigspritze muss mit dem Lösungsmittel (Natriumchloridlösung zur Injektion in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) in der unteren Kammer der Fertigspritze rekonstituiert werden. Die Fertigspritze sollte leicht geschwenkt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Bitte beachten Sie auch in der Packungsbeilage Abschnitt 3 mit weiteren Informationen zur Rekonstitution und Verabreichung.

Die Lösung wird nach der Rekonstitution klar oder etwas schillernd und farblos sein. Wenn Schwebepartikel sichtbar sind oder bei einer Verfärbung, ist die Lösung zu verwerfen.

Nach dem Auflösen enthält das Produkt Polysorbat 80, das bekanntermaßen die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht. Dies muss bei der Zubereitung und Anwendung des Produkts, einschließlich der Aufbewahrungszeit, die in einem PVC-Behälter nach Rekonstitution verstrichen ist, beachtet werden. Es ist wichtig, dass die Empfehlungen in Abschnitt 6.3 genau befolgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. April 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2.)

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

REFACTO-AF-UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Moroctocog alfa
(rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Moroctocog alfa (ca. 62,5 I.E./ml nach Rekonstitution).

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Moroctocog alfa (ca. 125 I.E./ml nach Rekonstitution).

1 Durchstechflasche: 1.000 I.E. Moroctocog alfa (ca. 250 I.E./ml nach Rekonstitution).

1 Durchstechflasche: 2.000 I.E. Moroctocog alfa (ca. 500 I.E./ml nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sucrose
Calciumchlorid-Dihydrat
L-Histidin
Polysorbat 80
Natriumchlorid
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 250 I.E. Moroctocog alfa

1 Durchstechflasche mit 500 I.E. Moroctocog alfa

1 Durchstechflasche mit 1.000 I.E. Moroctocog alfa

1 Durchstechflasche mit 2.000 I.E. Moroctocog alfa

1 Fertigspritze mit 4 ml Lösungsmittel

1 Adapter für die Durchstechflasche

1 steriles Infusionsset

2 Alkoholtupfer

1 Pflaster

1 Mullkompresse

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwenden.

Unmittelbar nach dem Auflösen oder innerhalb von 3 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl aufbewahren und transportieren (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

ReFacto AF kann einmalig bis zu 3 Monate bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt werden. Das Produkt darf nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden, nachdem es bei Raumtemperatur gelagert wurde.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Reste der gebrauchsfertigen Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER REFACTO-AF-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ReFacto AF 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Moroctocog alfa
(rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII)
i.v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

<Verw. bis:> <EXP>

4. CHARGENBEZEICHNUNG

<Ch.-B.> <Lot>

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER REFACTO-AF-LÖSUNGSMITTEL-FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für ReFacto AF

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

i.v. Anwendung nach Rekonstitution.

3. VERFALLDATUM

<Verw. bis> <EXP>

4. CHARGENBEZEICHNUNG

<Ch.-B.> <Lot>

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Enthält 4 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion.

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

ReFacto AF 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Moroctocog alfa
(rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze: 250 I.E. Moroctocog alfa (ca. 62,5 I.E./ml nach Rekonstitution).

1 Fertigspritze: 500 I.E. Moroctocog alfa (ca. 125 I.E./ml nach Rekonstitution).

1 Fertigspritze: 1.000 I.E. Moroctocog alfa (ca. 250 I.E./ml nach Rekonstitution).

1 Fertigspritze: 2.000 I.E. Moroctocog alfa (ca. 500 I.E./ml nach Rekonstitution).

1 Fertigspritze: 3.000 I.E. Moroctocog alfa (ca. 750 I.E./ml nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Für weitere Informationen lesen Sie bitte die Packungsbeilage.

Sucrose
Calciumchlorid-Dihydrat
L-Histidin
Polysorbat 80
Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze FuseNGo

1 Fertigspritze (250 I.E. Pulver in der oberen Kammer und 4 ml Lösungsmittel in der unteren Kammer)

1 Fertigspritze (500 I.E. Pulver in der oberen Kammer und 4 ml Lösungsmittel in der unteren Kammer)

1 Fertigspritze (1.000 I.E. Pulver in der oberen Kammer und 4 ml Lösungsmittel in der unteren Kammer)

1 Fertigspritze (2.000 I.E. Pulver in der oberen Kammer und 4 ml Lösungsmittel in der unteren Kammer)

1 Fertigspritze (3.000 I.E. Pulver in der oberen Kammer und 4 ml Lösungsmittel in der unteren Kammer)

1 Spritzenkolben

1 steriles Infusionsset

2 Alkoholtupfer

1 Pflaster

1 Mullkompressen

1 sterile Entlüftungskappe

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung, nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach Auflösen oder Entfernen der grauen Gummispritzenkappe von der Spritze verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl aufbewahren und transportieren (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

ReFacto AF kann einmalig bis zu 3 Monate bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt werden. Das Produkt darf nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden, nachdem es bei Raumtemperatur gelagert wurde.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zu Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zu Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zu Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zu Herstellung einer Injektionslösung

ReFacto AF 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zu Herstellung einer Injektionslösung

Moroctocog alfa
(rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII)
i.v.-Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E. Moroctocog alfa zur einmaligen i.v.-Anwendung

250 I.E. Moroctocog alfa zur einmaligen i.v.-Anwendung

500 I.E. Moroctocog alfa zur einmaligen i.v.-Anwendung

1.000 I.E. Moroctocog alfa zur einmaligen i.v.-Anwendung

2.000 I.E. Moroctocog alfa zur einmaligen i.v.-Anwendung

3.000 I.E. Moroctocog alfa zur einmaligen i.v.-Anwendung

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ReFacto AF 1 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ReFacto AF 2 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Moroctocog alfa (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ReFacto AF und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ReFacto AF beachten?
3. Wie ist ReFacto AF anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ReFacto AF aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ReFacto AF und wofür wird es angewendet?

ReFacto AF enthält den Wirkstoff Moroctocog alfa, humaner Gerinnungsfaktor VIII. Faktor VIII ist notwendig, damit das Blut gerinnen kann und so Blutungen zum Stillstand kommen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ReFacto AF dient zur Behandlung und Vorbeugung (Prophylaxe) von Blutungen bei Erwachsenen und Kindern aller Altersgruppen (einschließlich Neugeborener) mit Hämophilie A.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ReFacto AF beachten?

ReFacto AF darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Moroctocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ReFacto AF anwenden:

- wenn Sie allergische Reaktionen haben. Einige der Anzeichen einer allergischen Reaktion sind Schwierigkeiten beim Atmen, Kurzatmigkeit, Schwellung, Nesselsucht, Juckreiz, Engegefühl im Brustkorb, pfeifendes Atmen und niedriger Blutdruck. Anaphylaxie ist eine schwere allergische Reaktion, die Schwierigkeiten beim Schlucken und/ oder Atmen, rotes oder geschwollenes Gesicht und/oder rote oder geschwollene Hände verursachen kann. Wenn eines dieser Anzeichen auftritt, brechen Sie die Infusion sofort ab und kontaktieren Sie einen Arzt oder suchen Sie unverzüglich eine Krankenhausnotaufnahme auf. Im Falle schwerwiegender allergischer Reaktionen muss eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.
- Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit ReFacto AF nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- wenn Ihre Blutung nicht wie erwartet zum Stillstand kommt. Kontaktieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie unverzüglich eine Krankenhausnotaufnahme auf.

Anwendung von ReFacto AF zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden bzw. kürzlich eingenommen/ angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/ anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ReFacto AF hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

ReFacto AF enthält Natrium

Nach dem Auflösen enthält ReFacto AF 1,27 mmol (29 mg) Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Abhängig von Ihrem Körpergewicht und Ihrer Dosierung von ReFacto AF können Sie mehrere Durchstechflaschen erhalten. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Sie eine natriumarme Diät einhalten sollen.

3. Wie ist ReFacto AF anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung mit ReFacto AF sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A begonnen werden. Die Dosierung von ReFacto AF wird von Ihrem Arzt festgelegt. Dosierung und Behandlungsdauer hängen davon ab, in welchem Maße Sie eine Faktor-VIII-Substitutionstherapie benötigen. ReFacto AF wird über mehrere Minuten in eine Vene injiziert. Patienten oder ihre Betreuungspersonen können Injektionen von ReFacto AF verabreichen, sofern sie angemessen angeleitet worden sind.

Während Ihrer Behandlung könnte Ihr Arzt entscheiden, die ReFacto-AF-Dosis, die Sie erhalten, zu ändern. Beraten Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie verreisen. Sie sollten bei Reisen ausreichende Mengen Ihres Faktor-VIII-Produkts für zu erwartende Behandlungen mitführen.

Es wird empfohlen, dass Sie bei jeder Anwendung von ReFacto AF den Produktnamen, der sich auf dem Karton befindet, und die Chargennummer des Produkts dokumentieren. Sie können eines der abziehbaren Etiketten, die sich auf der Durchstechflasche befinden, verwenden, um die Chargennummer in Ihrem Patiententagebuch zu dokumentieren oder wenn sie irgendwelche Nebenwirkungen berichten.

Auflösung und Verabreichung

Die im Folgenden beschriebene Vorgehensweise stellt eine Richtlinie für das Auflösen und die Verabreichung von ReFacto AF dar. Die Patienten sollten sich bei dem Auflösen und der Verabreichung an die genaue Vorgehensweise, wie sie ihnen von ihrem Arzt empfohlen wurde, halten.

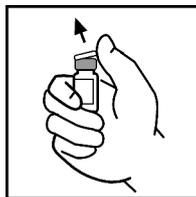
Benutzen Sie zum Auflösen nur die in der Packung mitgelieferte Fertigspritze. Andere sterile Einwegspritzen können für die Verabreichung verwendet werden.

ReFacto AF wird durch intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht, nachdem das gefriergetrocknete Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (Natriumchloridlösung in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) aus der Spritze aufgelöst wurde. ReFacto AF sollte nicht mit anderen Injektionslösungen gemischt werden.

Waschen Sie sich stets die Hände, bevor Sie die nachfolgenden Auflösungs- und Verabreichungsschritte durchführen, und achten Sie während des Auflösens auf eine aseptische Arbeitsweise (d. h. sauber und keimfrei).

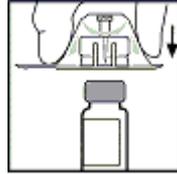
Auflösung:

1. Lassen Sie die Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem ReFacto-AF-Pulver und die Lösungsmittel-Fertigspritze Raumtemperatur erreichen.
2. Nehmen Sie die Schutzkappe von der ReFacto-AF-Durchstechflasche ab, so dass der mittlere Teil des Gummistopfens sichtbar wird.

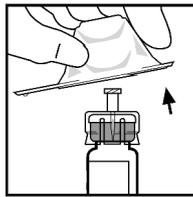


3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem der beiliegenden Alkoholtupfer oder mit einer anderen Lösung zur Desinfektion ab, und lassen Sie den Gummistopfen trocknen. Berühren Sie den Gummistopfen nach der Reinigung nicht mehr, und lassen Sie ihn nicht mit anderen Oberflächen in Berührung kommen.
4. Ziehen Sie die Schutzfolie von der klaren Plastikverpackung des Adapters ab. Entnehmen Sie den Adapter nicht aus der Packung.

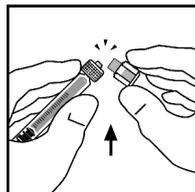
5. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Oberfläche. Halten Sie die Verpackung des Adapters fest und platzieren Sie den Adapter senkrecht über der Durchstechflasche. Drücken Sie die Verpackung kräftig nach unten, bis die Spitze des Adapters den Verschlussstopfen der Durchstechflasche vollständig durchdringt und der Adapter oben auf der Durchstechflasche richtig einrastet.



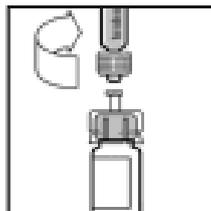
6. Heben Sie die Verpackung vom Adapter ab und werfen Sie die Verpackung.



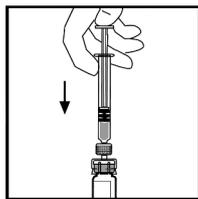
7. Befestigen Sie den Spritzenkolben an der Spritze mit dem Lösungsmittel, indem Sie den Kolben in die Öffnung des Spritzenstopfens einsetzen und kräftig andrücken und einschrauben, bis er sicher im Stopfen sitzt.
8. Brechen Sie die beschädigungsresistente Plastikkappe an der Perforation von der Lösungsmittelspritze ab. Dies erreichen Sie durch ein Hin- und Herbiegen der Kappe, bis die Perforation bricht. Berühren Sie weder die Innenseite der Kappe noch die Spitze der Spritze. Legen Sie die Kappe mit der Bruchstelle nach oben ab, denn es kann sein, dass die Kappe nochmals aufgesteckt werden muss (wenn Sie das aufgelöste ReFacto AF nicht sofort anwenden).



9. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Oberfläche. Verbinden Sie die Spritze mit dem Lösungsmittel mit dem Adapter der Durchstechflasche, indem Sie die Spitze der Spritze auf den Adapter aufstecken und die Spritze dann mit Druck im Uhrzeigersinn einschrauben, bis die Verbindung fest sitzt.



10. Drücken Sie langsam den Spritzenkolben hinunter, um alles Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit ReFacto AF zu injizieren.



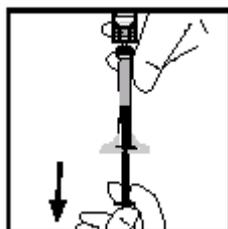
11. Schwenken Sie die Durchstechflasche **leicht**, bis das Pulver gelöst ist, ohne die Spritze vom Adapter zu entfernen.



12. Die fertige Lösung muss vor Verabreichung optisch auf Schwebeteilchen geprüft werden. Die Lösung wird klar bis leicht schillernd und farblos erscheinen.

Anmerkung: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche ReFacto AF je Infusion verwenden, sollte jede Durchstechflasche wie oben beschrieben rekonstituiert werden. Die leere Lösungsmittelspritze wird entfernt, wobei der Adapter auf der Durchstechflasche verbleibt, und eine einzelne, größere Luer-Lock-Spritze kann benutzt werden, um den rekonstituierten Inhalt der einzelnen Durchstechflaschen aufzuziehen.

13. Stellen Sie sicher, dass der Spritzenstempel noch vollständig nach unten gedrückt ist, und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf. Ziehen Sie die Lösung langsam vollständig durch den Adapter in die Spritze auf.



14. Nehmen Sie die Spritze von dem Adapter ab, indem Sie sie vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn drehend abziehen. Verwerfen Sie die Durchstechflasche mit dem darauf befestigten Adapter.

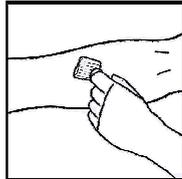
Anmerkung: Wenn die Lösung nicht sofort gebraucht wird, muss die Spritzenkappe vorsichtig wieder aufgesetzt werden. Berühren Sie weder die Spritzen spitze noch das Innere der Kappe.

ReFacto AF muss innerhalb von 3 Stunden nach dem Auflösen verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung kann bis zur Verabreichung bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

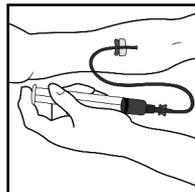
Verabreichung (intravenöse Infusion):

ReFacto AF sollte unter Benutzung des Infusionssets, das mit dieser Packung mitgeliefert wird, und der mitgelieferten Lösungsmittel-Fertigspritze oder einer sterilen Luer-Lock-Einmalspritze aus Kunststoff angewendet werden.

1. Bringen Sie die Spritze am Luer-Ende des Schlauches des Infusionssets an.
2. Legen Sie einen Stauschlauch an und bereiten Sie die Injektionsstelle vor, indem Sie mit einem Alkoholtupfer, der in der Packung mitgeliefert wird, gründlich über die Haut wischen.



3. Stechen Sie die Nadel des Infusionssets so in die Vene, wie es Ihnen von Ihrem Arzt beigebracht wurde, und nehmen Sie den Stauschlauch ab. Entfernen Sie jegliche Luft aus dem Infusionsset, indem Sie sie in die Spritze aufziehen. Das aufgelöste Produkt muss langsam über mehrere Minuten intravenös injiziert werden. Ihr Arzt kann die Ihnen empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ändern, um die Infusion angenehmer zu machen.



Entsorgen Sie bitte nicht verwendete Lösung, die leere(n) Durchstechflasche(n) sowie verwendete Kanülen und Spritzen in einem dafür geeigneten Behälter, da diese Materialien andere verletzen können, wenn sie nicht richtig beseitigt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von ReFacto AF angewendet haben, als Sie sollten

Besprechen Sie das mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von ReFacto AF abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von ReFacto AF nicht ab, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Wenn **schwere, plötzliche allergische** (anaphylaktische) **Reaktionen** auftreten, **muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Sie müssen Ihren Arzt sofort kontaktieren**, wenn Sie eines der folgenden frühen Symptome einer allergischen Reaktion haben:

- Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, generalisierter Juckreiz
- Anschwellen der Lippen und der Zunge
- Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung, Engegefühl im Brustkorb
- allgemeines Gefühl des Unwohlseins
- Benommenheit und Verlust des Bewusstseins

Bei schweren Symptomen, einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen und (Beinahe-) Ohnmacht, ist eine sofortige Notfallbehandlung notwendig. Schwere, plötzliche allergische (anaphylaktische) Reaktionen treten gelegentlich auf (1 bis 10 von 1000 Anwendern).

Hemmkörperbildung

Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern (siehe Abschnitt 2). Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage), tritt dies gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) auf. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen)

- Hemmkörperbildung bei Patienten, die zuvor noch nie mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden
- Kopfschmerzen
- Husten
- Gelenkschmerzen
- Fieber

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Anwendern betreffen)

- Blutung
- Schwindel
- verminderter Appetit, Durchfall, Erbrechen, Magenschmerzen, Übelkeit
- Nesselsucht, Ausschlag, Juckreiz
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost, Reaktion an der Katheterstelle
- Bestimmte Blutuntersuchungen können einen Anstieg der Antikörper gegen Faktor VIII zeigen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Anwendern betreffen)

- Hemmkörperbildung bei Patienten, die zuvor mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden (weniger als 1 von 100 Patienten)
- schwere allergische Reaktion
- Taubheitsgefühl, Schläfrigkeit, verändertes Geschmackempfinden
- Schmerzen im Brustkorb, Herzrasen, Herzklopfen
- niedriger Blutdruck, Schmerzen und Rötung von Venen in Verbindung mit einem Blutgerinnsel, Hautrötung
- Kurzatmigkeit
- übermäßiges Schwitzen
- Schwächegefühl, Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen
- leichter Anstieg der Herzenzyme
- erhöhte Leberenzyme, erhöhte Bilirubinwerte

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ReFacto AF aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren, um eine Beschädigung der Lösungsmittel-Fertigspritze zu vermeiden.

Das Arzneimittel darf zu Ihrer Annehmlichkeit einmalig aus der Kühlung entnommen und maximal 3 Monate lang bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt werden. Am Ende dieser Aufbewahrungszeit bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht mehr in den Kühlschrank zurückgestellt werden, sondern muss verwendet oder entsorgt werden. Vermerken Sie das Datum, an dem ReFacto AF aus dem Kühlschrank genommen und auf Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gebracht wurde, auf dem Umkarton. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden nach dem Auflösen.

Die Lösung wird klar bis leicht schillernd und farblos erscheinen. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung trüb ist oder sichtbare Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ReFacto AF enthält

- Der Wirkstoff ist: Moroctocog alfa (rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII). Jede ReFacto-AF-Durchstechflasche enthält nominell 250, 500, 1 000 oder 2 000 I.E. Moroctocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Calciumchlorid-Dihydrat, L-Histidin, Polysorbat 80 und Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „ReFacto AF enthält Natrium“). Ein Lösungsmittel (Natriumchloridlösung zur Injektion in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) zum Auflösen wird ebenfalls mitgeliefert.
- Nach dem Auflösen des Pulvers in dem mitgelieferten Lösungsmittel (Natriumchloridlösung in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) enthält jede Durchstechflasche 62,5, 125, 250 bzw. 500 I.E. Moroctocog alfa je ml der hergestellten Injektionslösung (ausgehend von der Stärke von Moroctocog alfa, das heißt 250, 500, 1 000 oder 2 000 I.E.).

Wie ReFacto AF aussieht und Inhalt der Packung

ReFacto AF wird in einer Glasdurchstechflasche als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und mit einem Lösungsmittel in einer Fertigspritze geliefert.

Der Inhalt einer Packung ist:

- eine Durchstechflasche enthält Pulver mit 250, 500, 1 000 oder 2 000 I.E. Moroctocog alfa
- eine Lösungsmittel-Fertigspritze, 4 ml sterile Natriumchloridlösung zur Injektion in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %, zum Auflösen, mit einem Spritzenkolben
- ein steriler Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zum Auflösen
- ein steriles Infusionsset
- zwei Alkoholtupfer
- ein Pflaster
- eine Mullkompressen

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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
farmacevtske 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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

ReFacto AF 1 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

ReFacto AF 2 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

ReFacto AF 3 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Moroctocog alfa (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ReFacto AF und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ReFacto AF beachten?
3. Wie ist ReFacto AF anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ReFacto AF aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ReFacto AF und wofür wird es angewendet?

ReFacto AF enthält den Wirkstoff Moroctocog alfa, humaner Gerinnungsfaktor VIII. Faktor VIII ist notwendig, damit das Blut gerinnen kann und so Blutungen zum Stillstand kommen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ReFacto AF dient zur Behandlung und Vorbeugung (Prophylaxe) von Blutungen bei Erwachsenen und Kindern aller Altersgruppen (einschließlich Neugeborener) mit Hämophilie A.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ReFacto AF beachten?

ReFacto AF darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Moroctocog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ReFacto AF anwenden:

- wenn Sie allergische Reaktionen haben. Einige der Anzeichen einer allergischen Reaktion sind Schwierigkeiten beim Atmen, Kurzatmigkeit, Schwellung, Nesselsucht, Juckreiz, Engegefühl im Brustkorb, keuchende Atmung und niedriger Blutdruck. Anaphylaxie ist eine schwere allergische Reaktion, die Schwierigkeiten beim Schlucken und/ oder Atmen, rotes oder geschwollenes Gesicht und/ oder rote oder geschwollene Hände verursachen kann. Wenn eines dieser Anzeichen auftritt, brechen Sie die Infusion sofort ab und kontaktieren Sie einen Arzt oder suchen Sie unverzüglich eine Krankenhausnotaufnahme auf. Im Falle schwerwiegender allergischer Reaktionen muss eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.
- Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit ReFacto AF nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- wenn Ihre Blutung nicht wie erwartet zum Stillstand kommt. Kontaktieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie unverzüglich eine Krankenhausnotaufnahme auf.

Anwendung von ReFacto AF zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden bzw. kürzlich eingenommen/ angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/ anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ReFacto AF hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

ReFacto AF enthält Natrium

Nach dem Auflösen enthält ReFacto AF 1,27 mmol (29 mg) Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Fertigspritze. Dies entspricht 1,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Abhängig von Ihrem Körpergewicht und Ihrer Dosierung von ReFacto AF können Sie mehrere Fertigspritzen erhalten. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Sie eine natriumarme Diät einhalten sollen

3. Wie ist ReFacto AF anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung mit ReFacto AF sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A begonnen werden. Die Dosierung von ReFacto AF wird von Ihrem Arzt

festgelegt. Dosierung und Behandlungsdauer hängen davon ab, in welchem Maße Sie eine Faktor-VIII-Substitutionstherapie benötigen. ReFacto AF wird über mehrere Minuten in eine Vene injiziert. Patienten oder ihre Betreuungspersonen können Injektionen von ReFacto AF verabreichen, sofern sie angemessen angeleitet worden sind.

Während Ihrer Behandlung könnte Ihr Arzt entscheiden, die ReFacto-AF-Dosis, die Sie erhalten, zu ändern. Beraten Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie verreisen. Sie sollten bei Reisen ausreichende Mengen Ihres Faktor-VIII-Produkts für zu erwartende Behandlungen mitführen.

Es wird empfohlen, dass Sie bei jeder Anwendung von ReFacto AF den Produktnamen, der sich auf dem Karton befindet, und die Chargennummer des Produkts dokumentieren. Sie können eines der abziehbaren Etiketten, die sich auf der Fertigspritze befinden, verwenden, um die Chargennummer in Ihrem Patiententagebuch zu dokumentieren oder wenn sie irgendwelche Nebenwirkungen berichten.

Auflösung und Verabreichung

Die im Folgenden beschriebene Vorgehensweise stellt eine Richtlinie für das Auflösen und die Verabreichung von ReFacto AF in einer Fertigspritze dar. Die Patienten sollten sich bei dem Auflösen und der Verabreichung an die genaue Vorgehensweise, wie sie ihnen von ihrem Arzt empfohlen wurde, halten.

ReFacto AF wird durch intravenöse (i.v.) Infusion nach der Auflösung verabreicht. Die Fertigspritze besteht aus zwei Kammern. Eine Kammer enthält das lyophilisierte ReFacto-AF-Pulver, und die andere Kammer enthält das Lösungsmittel (Natriumchloridlösung in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %). In dieser Anleitung wird diese Vorrichtung als „Fertigspritze“ bezeichnet.

Benutzen Sie zum Auflösen nur die in der Packung mitgelieferte Fertigspritze. Andere sterile Einwegspritzen können für die Verabreichung verwendet werden.

ReFacto AF sollte nicht mit anderen Injektionslösungen gemischt werden.

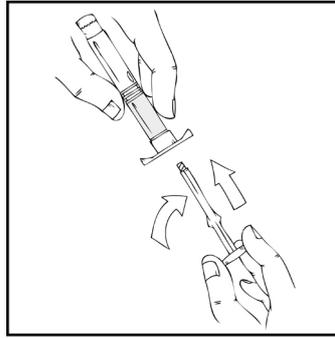
Hinweis: Wenn Sie pro Infusion mehr als eine Fertigspritze ReFacto AF anwenden müssen, sollte jede Fertigspritze nach der spezifischen Anleitung rekonstituiert werden. Eine zweite Luer-Lock-Spritze (nicht in der Packung enthalten), die 10 ml oder größer ist, kann verwendet werden, um den rekonstituierten Inhalt jeder Spritze aufzuziehen (siehe **Weitere Hinweise**).

Vorbereitungen

1. Waschen Sie sich stets die Hände, bevor Sie die nachfolgenden Schritte durchführen.
2. Achten Sie während des Auflösens auf eine aseptische Arbeitsweise (d. h. sauber und keimfrei).
3. Alle Teile, die beim Auflösen und der Verabreichung dieses Produkts gebraucht werden, sollten nach Öffnen der sterilen Verpackungen so schnell wie möglich verwendet werden, um sie nicht unnötig lange der Luft auszusetzen.

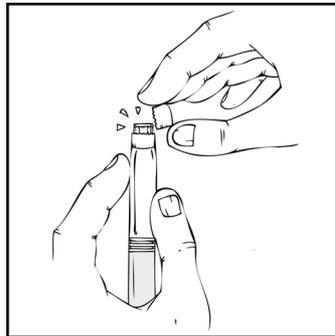
Rekonstitution

1. Warten Sie, bis sich die Fertigspritze auf Zimmertemperatur erwärmt hat.
2. Nehmen Sie den Inhalt der ReFacto-AF-Fertigspritzen-Packung heraus und legen Sie alles auf eine saubere Oberfläche. Überzeugen Sie sich, dass Sie alle notwendigen Teile haben.
3. Fassen Sie den Spritzenkolben wie in der folgenden Abbildung gezeigt. Schrauben Sie dann den Spritzenkolben fest in die Öffnung der Fingerstütze der ReFacto-AF-Fertigspritze, indem Sie ihn hineindrücken und fest im Uhrzeigersinn drehen, bis Sie einen Widerstand spüren (ca. zwei Umdrehungen).



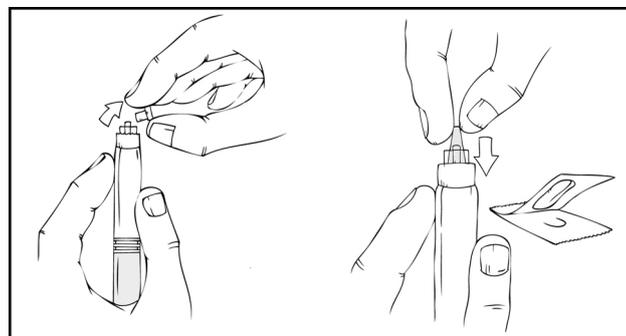
Während der gesamten Auflösungsprozedur ist es wichtig, dass die ReFacto-AF-Fertigspritze aufrecht gehalten wird (mit dem weißen Pulver über dem Lösungsmittel), um ein mögliches Auslaufen zu vermeiden.

4. Halten Sie die ReFacto-AF-Fertigspritze aufrecht und entfernen Sie die weiße Sicherheitsabdichtung, indem Sie sie von rechts nach links drehen (oder vorsichtig abknicken), um die Perforation der Kappe aufzubrechen und die graue Gummi-Spritzenkappe der ReFacto-AF-Fertigspritze freizulegen.



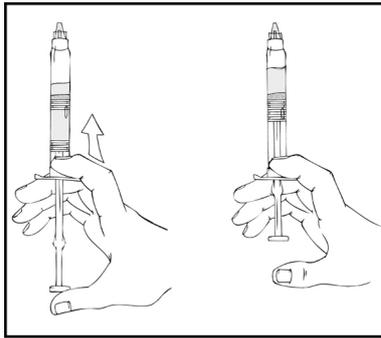
5. Nehmen Sie die blaue sterile Entlüftungs-Schutzkappe aus ihrer Verpackung.

Entfernen Sie die graue Gummi-Spritzenkappe und ersetzen Sie diese durch die blaue Entlüftungs-Schutzkappe, wobei Sie die ReFacto-AF-Fertigspritze weiterhin aufrecht halten. Die Entlüftungskappe hat winzige Löcher, die das Entweichen von Luft ermöglichen, um die Bildung eines Überdrucks zu verhindern. Vermeiden Sie eine Berührung des offenen Spritzenendes oder der blauen Entlüftungs-Schutzkappe.

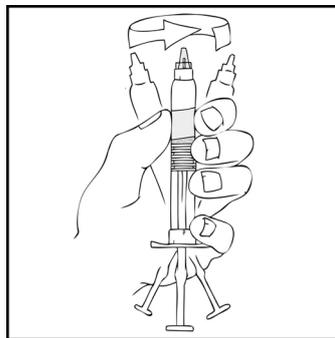


6. Drücken Sie jetzt den Spritzenkolben **vorsichtig und langsam** hinein, bis sich die beiden Kolben in der Fertigspritze berühren und das gesamte Lösungsmittel in die obere Kammer mit dem ReFacto-AF-Pulver gelaufen ist.

Hinweis: Drücken Sie den Spritzenkolben nicht mit Gewalt hinein, um das Auslaufen von Flüssigkeit aus der Spritzenöffnung zu vermeiden.

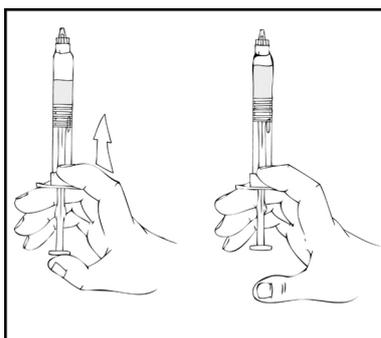


7. Schwenken Sie die ReFacto-AF-Fertigspritze mehrmals **vorsichtig** hin und her, bis sich das Pulver aufgelöst hat, und halten Sie sie dabei weiterhin aufrecht.



Überprüfen Sie jetzt die fertige Lösung auf Schwebeteilchen oder Verfärbungen. Die Lösung sollte klar oder etwas schillernd und farblos sein. Verwerfen Sie die Fertigspritze, wenn Sie Schwebeteilchen oder Verfärbungen bemerken.

8. Halten Sie die ReFacto-AF-Fertigspritze weiterhin aufrecht und schieben Sie den Spritzenkolben weiter hinein, bis ein Großteil, jedoch nicht die gesamte Luft, aus der (oberen) Kammer entwichen ist.



ReFacto AF sollte innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution oder Entfernen der grauen Spritzenkappe von der Fertigspritze verabreicht werden.

Wenn Sie die ReFacto-AF-Lösung nicht sofort anwenden, sollten Sie die Spritze in einer aufrechten Position aufbewahren und die blaue Entlüftungs-Schutzkappe bis zur Infusion auf der Fertigspritze belassen. Die rekonstituierte Lösung kann bei Raumtemperatur bis zu 3 Stunden aufbewahrt werden. Verwerfen Sie sie, wenn Sie sie nicht innerhalb von 3 Stunden angewendet haben.

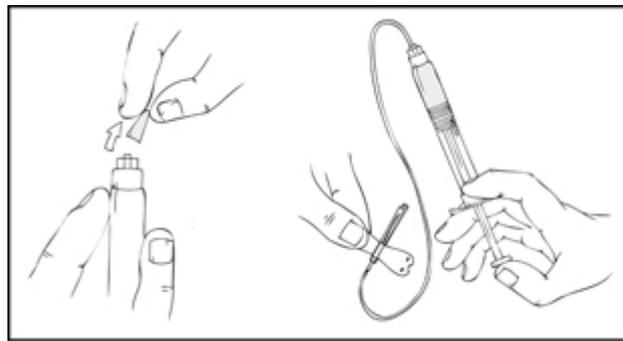
Verabreichung (intravenöse Infusion)

Ihr Arzt oder ein anderer Angehöriger eines Gesundheitsberufes sollte Ihnen zeigen, wie ReFacto AF verabreicht wird. Nachdem Sie einmal die Eigeninfusion gelernt haben, können Sie sich an der Anleitung in dieser Gebrauchsinformation orientieren.

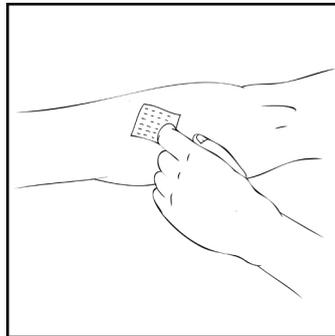
ReFacto AF wird als intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht, nachdem das Pulver mit dem Lösungsmittel (0,9%ige Natriumchloridlösung) rekonstituiert wurde. Nach Rekonstitution und vor der Verabreichung sollte ReFacto AF auf Schwebeteilchen oder Verfärbungen kontrolliert werden.

ReFacto AF sollte mit dem in der Packung beiliegenden Infusionsset verabreicht werden, außer Ihr Arzt oder ein anderer Angehöriger eines Gesundheitsberufes hat etwas anderes angewiesen.

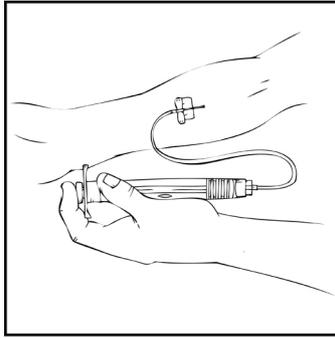
1. Entfernen Sie die blaue Entlüftungs-Schutzkappe und befestigen Sie das beigelegte i.v.-Infusionsset sicher auf der ReFacto-AF-Fertigspritze.



2. Legen Sie die Staubbinde an und bereiten Sie die Injektionsstelle vor, indem Sie die Haut mit dem der Schachtel beiliegenden Alkoholtupfer reinigen.



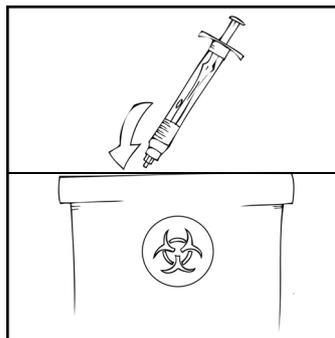
3. Entfernen Sie den Nadelschutz und führen Sie die Butterfly-Nadel des Infusionssets in Ihre Vene ein, wie es Ihnen Ihr Arzt oder ein anderer Angehöriger eines Gesundheitsberufes gezeigt hat. Entfernen Sie den Stauschlauch. Das rekonstituierte ReFacto AF sollte intravenös und über mehrere Minuten injiziert werden. Ihr Arzt kann die empfohlene Infusionsrate ändern, um die Infusion angenehmer zu gestalten. Besprechen Sie daher die Einzelheiten zu Ihrer intravenösen Infusion mit Ihrem Arzt oder einem anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes. Versuchen Sie keine Selbstinfusion, wenn Sie darin noch nicht ausreichend unterwiesen sind.



Rekonstituiertes ReFacto AF darf nicht mit anderen Arzneimitteln im selben Schlauch oder demselben Behälter gegeben werden.

4. Nach der Infusion von ReFacto AF entfernen Sie das Infusionsset und werfen es. Die im Infusionsset verbleibende Wirkstoffmenge hat keinen Einfluss auf Ihre Behandlung.

Hinweis: Bitte entsorgen Sie jegliche unbenutzte Lösung, die leere Fertigspritze und die benutzten medizinischen Verbrauchsmaterialien in einem für medizinischen Abfall geeigneten Behälter, da derartige Materialien andere Personen verletzen können, wenn sie nicht ordnungsgemäß entsorgt werden.



Es wird empfohlen, sich bei jeder Anwendung von ReFacto AF die Chargenbezeichnung auf dem Etikett der ReFacto-AF-Fertigspritze zu merken. Sie können zur Dokumentation der Chargenbezeichnung das ablösbare Etikett auf der ReFacto-AF-Fertigspritze verwenden.

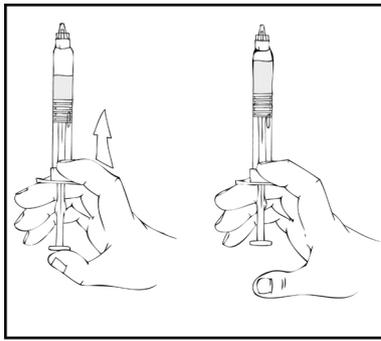
Weitere Hinweise:

Mehrfache Rekonstitution von ReFacto-AF-Fertigspritzen in eine 10-ml- oder größere Luer-Lock-Spritze (10-ml- oder größere Luer-Lock-Spritze liegt nicht bei)

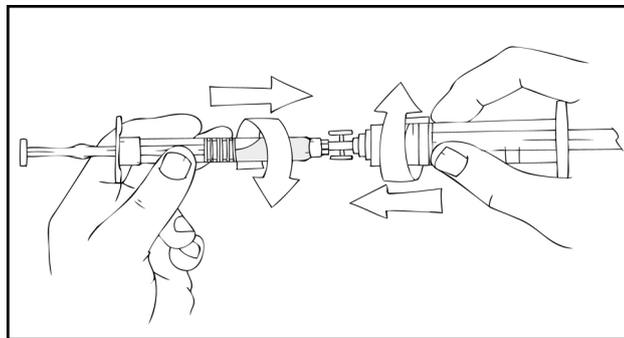
Die folgenden Hinweise gelten für die Anwendung von mehreren Packungen ReFacto-AF-Fertigspritze in einer 10-ml- oder einer größeren Luer-Lock-Spritze.

1. Rekonstituieren Sie alle ReFacto-AF-Fertigspritzen entsprechend der Anleitung zur Rekonstitution (siehe „Rekonstitution“ und „Verabreichung“).

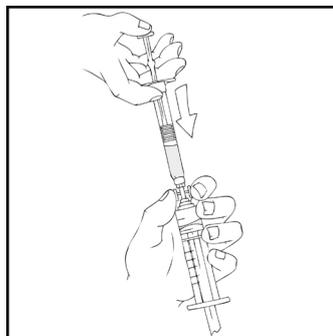
Halten Sie die ReFacto-AF-Fertigspritze aufrecht und drücken Sie den Spritzenkolben weiter hinein, bis ein Großteil, jedoch nicht die gesamte Luft, aus der Wirkstoff-Kammer entwichen ist.



2. Nehmen Sie das Luer-zu-Luer-Spritzen-Verbindungsstück aus der Verpackung (Luer-zu-Luer-Spritzen-Verbindungsstücke liegen nicht bei).
3. Verbinden Sie jetzt eine sterile 10-ml- oder größere Luer-Lock-Spritze mit einer Öffnung (Port) des Spritzen-Verbindungsstücks und die ReFacto-AF-Fertigspritze mit dem verbleibenden offenen Port am gegenüberliegenden Ende.

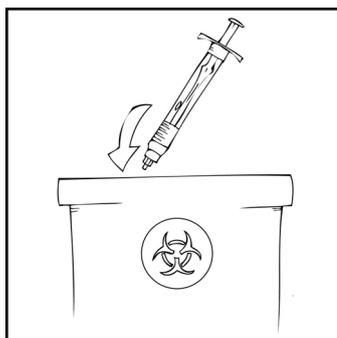


4. Schieben Sie den Spritzenkolben der oberhalb befindlichen ReFacto-AF-Fertigspritze langsam hinein, bis der Inhalt in die 10-ml- oder größere Luer-Lock-Spritze umgefüllt ist.



5. Entfernen Sie die leere ReFacto-AF-Fertigspritze und wiederholen Sie die Schritte 3 und 4 mit jeder weiteren rekonstituierten Spritze.
6. Entfernen Sie das Luer-zu-Luer-Spritzen-Verbindungsstück von der 10-ml- oder größeren Luer-Lock-Spritze und befestigen Sie das Infusionsset, wie oben bei den Hinweisen zur Verabreichung der Fertigspritze beschrieben (siehe „Verabreichung (intravenöse Infusion)“).

Hinweis: Bitte entsorgen sie jegliche unbenutzte Lösung, die leere Fertigspritze und die benutzten medizinischen Verbrauchsmaterialien in einem für medizinischen Abfall geeigneten Behälter, da derartige Materialien andere Personen verletzen können, wenn sie nicht ordnungsgemäß entsorgt werden.



Wenn Sie eine größere Menge von ReFacto AF angewendet haben, als Sie sollten

Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von ReFacto AF abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von ReFacto AF nicht ab, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Wenn **schwere, plötzliche allergische** (anaphylaktische) **Reaktionen** auftreten, **muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Sie müssen Ihren Arzt sofort kontaktieren**, wenn Sie eines der folgenden frühen Symptome einer allergischen Reaktion haben:

- Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, generalisierter Juckreiz
- Anschwellen der Lippen und der Zunge
- Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung, Engegefühl im Brustkorb
- allgemeines Gefühl des Unwohlseins
- Benommenheit und Verlust des Bewusstseins

Bei schweren Symptomen einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen und (Beinahe-) Ohnmacht, ist eine sofortige Notfallbehandlung notwendig. Schwere, plötzliche allergische (anaphylaktische) Reaktionen treten gelegentlich auf (1 bis 10 von 1000 Anwendern).

Hemmkörperbildung

Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern (siehe Abschnitt 2). Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage), tritt dies gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) auf. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen)

- Hemmkörperbildung bei Patienten, die zuvor noch nie mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden
- Kopfschmerzen
- Husten
- Gelenkschmerzen
- Fieber

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Anwendern betreffen)

- Blutung
- Schwindel
- verminderter Appetit, Durchfall, Erbrechen, Magenschmerzen, Übelkeit
- Nesselsucht, Ausschlag, Juckreiz
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost, Reaktion an der Katheterstelle
- Bestimmte Blutuntersuchungen können einen Anstieg der Antikörper gegen Faktor VIII zeigen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Anwendern betreffen)

- Hemmkörperbildung bei Patienten, die zuvor mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden (weniger als 1 von 100 Patienten)
- schwere allergische Reaktion
- Taubheitsgefühl, Schläfrigkeit, verändertes Geschmacksempfinden
- Schmerzen im Brustkorb, Herzrasen, Herzklopfen
- niedriger Blutdruck, Schmerzen und Rötung von Venen in Verbindung mit einem Blutgerinnsel, Hautrötung
- Kurzatmigkeit
- übermäßiges Schwitzen
- Schwächegefühl, Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen
- leichter Anstieg der Herzenzyme
- erhöhte Leberenzyme, erhöhte Bilirubinwerte

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ReFacto AF aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Fertigspritze nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Kühl lagern und transportieren (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren, um eine Beschädigung der Fertigspritze zu vermeiden.

Das Arzneimittel darf zu Ihrer Annehmlichkeit einmalig aus der Kühlung entnommen und maximal 3 Monate lang bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt werden. Am Ende dieser Aufbewahrungszeit bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht mehr in den Kühlschrank

zurückgestellt werden, sondern muss verwendet oder vernichtet werden. Vermerken Sie das Datum, an dem die ReFacto-AF-Fertigspritze aus dem Kühlschrank genommen und auf Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gebracht wurde, auf dem Umkarton.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden nach dem Auflösen oder dem Entfernen der grauen Schutzkappe.

Die Lösung wird klar bis leicht schillernd und farblos erscheinen. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung trüb ist oder sichtbare Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ReFacto AF enthält

- Der Wirkstoff ist: Moroctocog alfa (rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII). Jede ReFacto-AF-Fertigspritze enthält nominell 250, 500, 1 000, 2 000 oder 3 000 I.E. Moroctocog alfa.
- Zur Rekonstitution des Moroctocog alfa befindet sich ein Lösungsmittel (Natriumchloridlösung in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) in der ReFacto-AF-Fertigspritze.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Calciumchlorid-Dihydrat, L-Histidin, Polysorbat 80 und Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „ReFacto AF enthält Natrium“).
- Nach dem Auflösen des Pulvers in dem mitgelieferten Lösungsmittel (Natriumchloridlösung in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) enthält die zubereitete Injektionslösung 62,5, 125, 250, 500 oder 750 I.E. Moroctocog alfa je ml (ausgehend von der Stärke von Moroctocog alfa entspricht das 250, 500, 1 000, 2 000 oder 3 000 I.E.).

Wie ReFacto AF aussieht und Inhalt der Packung

ReFacto AF wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze geliefert, die in der oberen Kammer das ReFacto-AF-Pulver und in der unteren Kammer das Lösungsmittel (Natriumchloridlösung in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) enthält.

Der Inhalt einer Packung ist:

- eine Fertigspritze enthält Pulver mit 250, 500, 1 000, 2 000 oder 3 000 I.E. Moroctocog alfa und Lösungsmittel (4 ml sterile Natriumchlorid-Injektionslösung in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) zur Rekonstitution
- ein Spritzenkolben
- eine blaue, sterile Entlüftungs-Schutzkappe
- ein steriles Infusionsset
- zwei Alkoholtupfer
- ein Pflaster
- eine Mullkomresse

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.