

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.  
ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn  
ReFacto AF 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn  
ReFacto AF 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn  
ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
ReFacto AF 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
ReFacto AF 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
ReFacto AF 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn  
Hvert hettuglas inniheldur 250\* a.e. af moroctocog alfa\*\*.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausninni u.þ.b. 62,5 a.e af moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn  
Hvert hettuglas inniheldur 500\* a.e. af moroctocog alfa\*\*.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausninni u.þ.b. 125 a.e af moroctocog alfa.

ReFacto AF 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn  
Hvert hettuglas inniheldur 1.000\* a.e. af moroctocog alfa\*\*.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausninni u.þ.b. 250 a.e af moroctocog alfa.

ReFacto AF 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn  
Hvert hettuglas inniheldur 2.000\* a.e. af moroctocog alfa\*\*.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausninni u.þ.b. 500 a.e af moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
Hver áfyllt sprauta inniheldur 250\* a.e. af moroctocog alfa\*\*.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausninni u.þ.b. 62,5 a.e af moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
Hver áfyllt sprauta inniheldur 500\* a.e. af moroctocog alfa\*\*.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausninni u.þ.b. 125 a.e af moroctocog alfa.

ReFacto AF 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
Hver áfyllt sprauta inniheldur 1.000\* a.e. af moroctocog alfa\*\*.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausninni u.þ.b. 250 a.e af moroctocog alfa.

ReFacto AF 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
Hver áfyllt sprauta inniheldur 2.000\* a.e. af moroctocog alfa\*\*.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausninni u.þ.b. 500 a.e af moroctocog alfa.

ReFacto AF 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
Hver áfyllt sprauta inniheldur 3.000\* a.e. af moroctocog alfa\*\*.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausninni u.þ.b. 750 a.e af moroctocog alfa.

\* Virkni lyfsins (a.e.) er ákvörðuð með litmyndunarprófi Evrópsku lyfjaskrárinnar (Ph. Eur.).  
Eðlisvirkni ReFacto AF er 7.600-13.800 a.e./mg af próteini.

\*\* Storkuþáttur VIII úr mönnum (INN = moroctocog alfa) er framleiddur með samrunaerfðatækni í ræktuðum eggjastokksfrumum (CHO) úr kínverskum hömstrum. Moroctocog alfa er sykurprótein sem inniheldur 1.438 amínósýrur með amínósýruröð sem er sambærileg við 90 + 80 kDa form

storkuþáttar VIII (þ.e. að undanskildu B-svæði (domain)), og breytingar sem verða eftir þýðingu svipaðar þeim sem sjást í sameindinni sem er að finna í blóðvökva.

Framleiðsluferli ReFacto var breytt til að útiloka utanaðkomandi manna- eða dýraprótein í frumuræktunarferlinu, hreinsuninni og lokasamsetningu og á sama tíma var nafninu breytt í ReFacto AF.

#### Hjálparefni með þekkta verkun:

Eftir blöndun. 1,23 mmól (eða 29 mg) af natríum í hverju hettuglasi eða áfylltri sprautu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### **3. LYFJAFORM**

#### ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvít/beinhvít kaka/duft

Tær, litlaus leysir

#### ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e., 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

Stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

Hvít/beinhvít kaka/duft í efra hólfi í áfylltu sprautunni

Tær, litlaus leysir í neðra hólfi í áfylltu sprautunni

### **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

#### **4.1 Ábendingar**

Til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingar hjá sjúklingum með dreyrasýki A (meðfæddur skortur á storkuþætti VIII).

ReFacto AF hentar til notkunar hjá fullorðnum og börnum á öllum aldri, þ.á m. nýburum.

ReFacto AF inniheldur ekki von Willebrands þátt og er því ekki ætlað til meðferðar við von Willebrands sjúkdómi.

#### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Meðferð skal hefja undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á dreyrasýki A.

#### Eftirlit með meðferðinni

Meðan á meðferð stendur þarf að fylgjast með virkni storkuþáttar VIII til að ákvarða hæfilegan skammt og fjölda gjafa. Einstaklingsbundið er hvernig sjúklingar bregðast við storkuþætti VIII með mismunandi helmingunartíma og heimtur. Skammtar sem byggja á líkamsþyngd geta þurft aðlögun hjá sjúklingum sem eru of léttir eða of þungir. Þegar um meiri háttar skurðaðgerð er að ræða er nauðsynlegt að fylgjast nákvæmlega með uppbótarmeðferðinni með storkumælingu (virkni storkuþáttar VIII í blóði).

Þegar fylgst er með virkni storkuþáttar VIII hjá sjúklingi í meðferð með ReFacto AF er mælt sterklega með því að notast sé við litmyndunarpróf. Þegar notast er við einþrepa storkununarpróf byggt á *in vitro* tromboplastíntíma (aPTT) til að ákvarða virkni storkuþáttar VIII í blóðsýnum sjúklinga, geta bæði gerð aPTT prófefnis og viðmið í prófinu haft mikil áhrif á niðurstöður virkniprófs storkuþáttar VIII.

Einnig getur verið mikill munur á niðurstöðum úr einþrepa storknunarprófi byggt á aPTT og úr litmyndunarprófi. Niðurstöður einþrepa storknunarprófs eru yfirleitt 20-50% lægri en niðurstöður litmyndunarprófs. Notast má við rannsóknarstofustaðal ReFacto AF til þess að leiðrétta þetta misræmi (sjá kafla 5.2). Þetta er sérstaklega mikilvægt þegar skipt er um rannsóknarstofu og/eða prófefni.

### Skammtar

Skammturinn og lengd uppþótarmeðferðar eru háð því hversu alvarlegur skorturinn er á storkupætti VIII, staðsetningu blæðingar og því hversu mikil hún er og klínisku ástandi sjúklings. Aðlaga skal skammta að klínískri svörun sjúklings. Líklegt er að það þurfi að gefa hærri skammta eða sérhæfða meðferð ef mótefni eru til staðar.

Fjöldi eininga sem er gefinn af storkupætti VIII, gefinn upp í alþjóðlegum einingum (a.e.), er í samræmi við nógildandi WHO staðal fyrir lyf sem innihalda storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í blóðvökva er ýmist gefin upp í prósentum (af eðlilegu gildi í blóðvökva manna) eða í a.e. (sbr. alþjóðlega staðalinn varðandi storkupátt VIII í blóðvökva). Ein a.e. af virkni storkupáttar VIII svarar til þess magns sem er af storkupætti VIII í einum ml af eðlilegum blóðvökva.

Annað moroctocog alfa lyf sem samþykkt er til notkunar utan Evrópu hefur aðra virkni sem ákvörðuð er með staðli fyrir virkni framleiddra lyfja sem hefur verið kvarðaður samkvæmt alþjóðastaðli WHO með einsþrepa storknunarprófi. Heiti þessa lyfs er XYNTHA. Vegna mismunar á aðferð til að ákvarða virkni XYNTHA og ReFacto AF, er 1 a.e. af XYNTHA (kvarðað með einsþrepa prófi) um það bil jafngilt 1,38 a.e. af ReFacto AF (kvarðað með litmyndunarprófi). Ef sjúklingur sem venjulega fær XYNTHA fær ReFacto AF, mun lækinn sem annast hann hugsanlega breyta skammtinum byggt á heimtum storkupáttar VIII.

Einstaklingum með dreyrasýki A skal ráðlagt á grundvelli skammtaáætlunar að hafa meðferðis nægar birgðir af storkupætti VIII á ferðalögum. Sjúklingum skal ráðlagt að ráðfæra sig við lækinn áður en þeir fara í ferðalög.

### Meðferð eftir þörfum

Útreikningar á því hve mikið skal gefa af storkupætti VIII byggjast á raunvísindalegum niðurstöðum sem sýna að 1 a.e. af storkupætti VIII á hvert kg líkamsþyngdar eykur virkni storkupáttar VIII í blóðvökva um 2 a.e./dl. Nauðsynlegur skammtur er ákvarðaður út frá eftirfarandi jöfnu:

Nauðsynlegar einingar (a.e) = líkamsþyngd (kg) x æskileg hækkun á storkupætti VIII (% eða a.e./dl) x 0,5 (a.e./kg á a.e./dl), þar sem 0,5 a.e./kg á a.e./dl stendur í öfugu hlutfalli við þær stigvaxandi heimtur sem koma venjulega fram eftir innrennsli með storkupætti VIII.

Alltaf ber að ákveða skammt og skammtatíðni með hliðsjón af klínískum áhrifum í hverju tilviki.

Í eftirfarandi blæðingartilvikum ætti virkni storkupáttar VIII ekki að falla undir uppgefin blóðvökgildi (sem % af eðlilegu eða í a.e./dl) á tilteknu tímabili. Eftirfarandi tafla er leiðbeinandi þegar ákvarða á skammta vegna blæðinga eða skurðaðgerða:

Alvarleiki blæðingar/ Tegund aðgerðar	Æskilegt magn storku- þáttar VIII (% eða a.e./dl)	Tíðni skammta (klst.) / Tímalengd meðferðar (dagar)
<b>Blæðing</b>		
Byrjandi blæðing í lið, vöðva eða í munni	20-40	Endurtekið á 12-24 klst. fresti í a.m.k. einn sólarhring þar til blæðing, sem verkir gefa til kynna, hefur stöðvast eða sár hafa gróið nægilega vel.
Alvarlegri blæðingar í liðum, vöðva eða margúll (haematoma)	30-60	Endurtakið innrennslið á 12-24 klst. fresti í 3-4 daga eða þar til verkur eða hreyfihömlun hefur lagast nægilega.
Lífshættulegar blæðingar	60-100	Skammturinn er endurtekinn á 8-24 klst. fresti þar til hættan er liðin hjá.
<b>Skurðaðgerð</b>		
Minni aðgerðir, þar með talinn tanndráttur	30-60	Á 24 klst. fresti, a.m.k. í einn sólarhring þar til sár hafa gróið.
Stórar aðgerðir	80-100 (fyrir og eftir aðgerð)	Endurtakið innrennslið á 8-24 klst., fresti, þar til sár hafa gróið. Haldið meðferð áfram í a.m.k. 7 daga til að viðhalda virkni storkuþáttar VIII í 30%- 60% (a.e./dl).

#### Fyrirbyggjandi meðferð

Sem langtíma fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum með alvarlega dreyrasyki A er venjulegur skammtur 20-40 a.e. af storkuþætti VIII á hvert kg líkamspunga á tveggja til þriggja daga fresti. Í sumum tilfellum, sérstaklega hjá yngri sjúklingum, kunna hærri skammtar eða tíðari lyfjagjafir að vera nauðsynlegar.

#### Börn

Við gjöf ReFacto AF handa ungum börnum (yngri en 6 ára) má búast við að nota þurfi hlutfallslega hærri skammt en handa fullorðnum og eldri börnum (sjá kafla 5.2).

#### Aldraðir

Einstaklingar 65 ára og eldri tóku ekki þátt í klínískum rannsóknum. Almenn skal velja skammta fyrir aldraða sjúklinga á einstaklingsgrundvelli.

#### Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Klínískar rannsóknir á skammtaáðlögun hafa ekki verið framkvæmdar hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

ReFacto AF er gefið í æð með innrennsli á nokkrum mínútum eftir að frostþurrkaða duftið hefur verið leyst upp í sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn (fylgir með). Miða skal hraða lyfjagjafarinnar við líðan sjúklingsins. Mælt er með viðeigandi þjálfun fyrir einstaklinga sem ekki eru heilbrigðisstarfsmenn og gefa lyfið.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt ofnæmisviðbrögð við hamstrapróteini.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við notkun ReFacto AF. Lyfið inniheldur hamstraprótein í sneffilmagni. Sjúklingum skal ráðlagt að hætta strax notkun lyfsins og hafa samband við lækinn ef einhver einkenni um ofnæmisviðbrögð koma fram. Upplýsa skal sjúklinga um byrjunareinkenni ofnæmis þ.á m. ofsakláða, útbreiddan ofsakláða, þyngsli fyrir brjósti, hvæsandi eða mäsandi öndun, lágan blóðþrýsting og bráðaofnæmi.

Ef um er að ræða lost skal hefja hefðbundna meðferð við losti.

#### Mótefni

Myndun hlutleysandi mótefna (hemla) gegn storkuþætti VIII er þekkt vandamál við meðferð sjúklinga með dreyrasyki A. Venjulega eru þessi mótefni IgG ónæmisglóbúlín sem beinast gegn storkunnavirgri storkuþáttar VIII og magnið gefið upp sem fjöldi Bethesda-eininga (BE) í hverjum ml plasma með því að nota breytta greiningu. Hættan á myndun mótefnis er í beinu samhengi við alvarleika sjúkdómsins og það magn af storkuþætti VIII, sem er gefið, mesta hættan er fyrstu 20 dagana eftir gjöf. Í mjög sjaldgæfum tilfellum geta mótefnin myndast eftir fyrstu 100 daga meðferðar.

Fram hafa komið tilvik þar sem mótefni (lágur títri) myndast aftur þegar skipt er úr einu lyfi með storkuþætti VIII yfir í annað hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð lengur en 100 daga og sem höfðu áður myndað mótefni. Því er ráðlagt að fylgjast náið með öllum sjúklingum vegna mótefna í kjölfar hvers kyns skipta á lyfjum.

Klínískt mikilvægi mótefnamyndunar fer eftir títra mótefnisins, þar sem mótefni með lágan títra sem eru tímabundið til staðar eða títri helst stöðugt lágur, veldur minni hættu á ófullnægjandi klínískri svörun en mótefni með háan títra.

Almennt séð skal fylgjast vandlega með öllum sjúklingum í meðferð með lyfjum sem innihalda storkuþátt VIII vegna myndunar mótefna, með viðeigandi klínískum skoðunum og prófum á rannsóknarstofum. Ef ekki næst sú virgri storkuþáttar VIII í plasma, sem vænst er, eða ef ekki hefur tekist að ná stjórn á blæðingu með viðeigandi skammti, skal framkvæma próf til að kanna hvort mótefni gegn storkuþætti VIII sé til staðar. Hjá sjúklingum, sem hafa mikið magn af mótefnum, kann meðferð með storkuþætti VIII að vera árangurslaus og íhuga ber önnur meðferðarræði. Meðferð slíkra sjúklinga skal vera undir stjórn læknis með reynslu af meðhöndlun dreyrasyki og mótefna storkuþáttar VIII.

#### Tilkynningar um skort á virgri

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu ReFacto hefur verið tilkynnt um tilvik þar sem virgri hefur verið ábótavant, aðallega hjá sjúklingum á fyrirbyggjandi meðferð. Þeim tilfellum þar sem virgri ReFacto hefur vantað, hefur einkennum verið lýst sem blæðingu inn á marklið, blæðingu inn á nýjan lið eða viðkomandi finnst að nýjar blæðingar hafi komið fram. Þegar ReFacto AF er gefið er mikilvægt að hver einstaklingur sé stilltur á réttan skammt og að fylgst sé með gildum hjá hverjum sjúklingi til að tryggja nægjanlegt lækningalegt gildi (sjá kafla 4.8).

Sterklega er mælt með því að í hvert sinn sem ReFacto AF er gefið sjúklingi sé nafnið á umbúðunum og lotunúmer lyfsins skráð til að viðhalda rekjanleika milli sjúklingsins og lotunúmers lyfsins. Sjúklingar geta notað fjarlægjanlegu miðana á hettuglasinu eða áfylltu sprautunni og fest þá á til að skrá lotunúmerið í dagbók sína eða til að tilkynna um hvers kyns aukaverkanir.

#### Tilvik tengd hjarta- og æðasjúkdómum

Hjá sjúklingum með fyrirbyggjandi áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi getur uppbótarmeðferð með storkuþætti VIII aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum.

#### Vandamál tengd æðaleggjum

Ef þörf er á miðlægum bláæðalegg (central venous access device, CVAD) skal íhuga hættuna á fylgikvillum sem tengjast honum, þ.m.t. staðbundnum sýkingum, blóðsýkingu og segamyndun á íkomustað (sjá kafla 4.8).

#### Natríuminnihald

Eftir blöndun inniheldur lyfið 1,23 mmól (29 mg) natríum í hverju hettuglasi eða áfylltri sprautu, þetta skal hafa í huga hjá sjúklingum á natríumskertu mataræði.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hefur verið greint frá neinum milliverkunum lyfja sem innihalda raðbrigða storkuþátt VIII við önnur lyf.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

Rannsóknir á æxlun dýra hafa ekki verið gerðar með storkuþætti VIII og því liggja engar upplýsingar um frjósemi fyrir. Vegna þess hve dreyrasýki A er sjaldgæf hjá konum er engin reynsla fyrir hendi af notkun storkuþáttar VIII á meðgöngu og við brjóstgjöf. Því ætti einungis að nota storkuþátt VIII á meðgöngu og á meðan brjóstgjöf stendur ef skýr ábending er fyrir því.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

ReFacto AF hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggi

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð (sem geta verið ofsabjúgur, bruna- og stungutilfinning á innrennslisstað, hrollur, roði, útbreiddur ofsakláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, svefnhöfgi, ógleði, órói, hraðtaktur, þyngsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst og önglhjóð) hafa komið fram í sjaldgæfum tilfellum við notkun ReFacto og geta í sumum tilfellum þróast í alvarlegt bráðafnæmi, þ. á m. lost (sjá kafla 4.4).

ReFacto AF kann að innihalda snefilmagn af hamstrapróteini. Örsjaldan hefur orðið vart við mótefnamyndun gegn hamstrapróteini, en án klínískra afleiðinga. Í rannsókn á ReFacto höfðu tuttugu af 113 (18%) sjúklingum, sem áður höfðu fengið meðferð, hækkaðan anti-CHO mótefnatítur, án nokkurra augljósra klínískra áhrifa.

Myndun hlutleysandi mótefna (hemla) getur komið fram hjá sjúklingum með dreyrasýki A sem fá meðferð með storkuþætti VIII, þar á meðal með ReFacto AF (sjá kafla 5.1). Ef slík mótefni myndast mun ástandið lýsa sér sem ófullnægjandi klínísk svörum. Í slíkum tilvikum er mælt með því að hafa samband við sérhæfða blæðaramiðstöð.

## Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér fyrir neðan er samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Tíðni hefur verið metin samkvæmt eftirfarandi flokkun:mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Í töflunni eru taldar upp aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum með ReFacto eða ReFacto AF. Tíðni er byggð á fjölda aukaverkana í uppsöfnuðum klínískum rannsóknum á alls 715 einstaklingum (591 sem hefur fengið meðferð áður, 124 sem ekki hafa fengið meðferð áður).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Blóð og eitlar	Hömlun á storkupætti VIII (sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður)*	Hömlun á storkupætti VIII (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður)* <sup>+</sup>	
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmisviðbragð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl	Taugakvilli í útlimum, svefnhöfgi, bragðskynstruflun
Hjarta			Hjartaöng, hraðtaktur, hjartsláttarónot
Æðar		Blæðingar, margúll	Lágur blóðþrýstingur, segabláæðabólga, andlitsroði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti		Mæði
Meltingarfæri		Niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði	
Húð og undirhúð		Ofsakláði, kláði, útbrot	Ofsviti
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	Vöðvaþrautir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sóttthiti	Kuldahrollur, viðbrögð á stungustað æðaleggs	Þróttleysi, viðbrögð á stungustað, verkur á stungustað, bólga á stungustað
Rannsóknaniðurstöður		Jákvæð niðurstaða á mótefnaprófi, jákvæð niðurstaða á mótefnaprófi gegn storkupætti VIII	Aukinn aspartat-amínótransferasi, aukinn alanín-amínótransferasi, aukinn gallrauði (bílirúbín) í blóði, aukinn kreatínfosfókínasi í blóði

\* Tíðni er byggð á rannsóknum sem tóku til sjúklinga með alvarlega dreyrasýki A.

<sup>+</sup> sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1

## Börn

Tilkynnt hefur verið um eitt tilvik um belg (cyst) í 11 ára gömlum sjúklingi og eitt tilvik sem lýst var sem ringlun í 13 ára gömlum sjúklingi sem kunna að tengjast meðferð með ReFacto AF.

Öryggi ReFacto AF var metið í rannsóknum þar sem tóku þátt bæði fullorðnir sem fengið höfðu meðferð áður og börn og unglíngar sem fengið höfðu meðferð áður (n=18, á aldrinum 12-16 ára í rannsókn og n=49, á aldrinum 7-16 ára í stoðrannsókn) með tilhneigingu til aukinnar tíðni aukaverkana hjá börnum á aldrinum 7-16 ára samanborið við fullorðna. Viðbótarreynsla með tilliti til öryggis hefur fengist með rannsóknum þar sem tóku þátt bæði sjúklingar sem fengið höfðu meðferð áður (n=18 á aldrinum  $< 6$  ára og n=19 á aldrinum 6 til  $< 12$  ára) og sem ekki höfðu fengið meðferð



áður (n=23 á aldrinum < 6 ára) en það styður við öryggisupplýsingar svipaðar þeim sem komu fram hjá fullorðnum sjúklingum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### **4.9 Ofskömmun**

Ekki hefur verið tilkynnt um nein einkenni ofskömmunar með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII.

### **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

#### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: blæðingalyf, storkupáttur VIII; ATC flokkur: B02BD02.

ReFacto AF inniheldur raðbrigða storkupátt VIII þar sem B svæði hefur verið eytt (moroctocog alfa). Það er sykurprótein með mólþunga u.þ.b. 170.000 Da, samsett úr 1438 amínósýrum. ReFacto AF hefur sambærilega verkunareiginleika og storkupáttur VIII sem myndast í líkamanum. Virkni storkupáttar VIII er verulega minnkuð hjá sjúklingum með dreyrasýki A og því er gjöf storkupáttarins nauðsynleg.

Þegar storkupáttur VIII er gefinn dreyrasýkissjúklingi binst hann von Willebrand þætti sem er til staðar í blóðrás sjúklings.

Virkjaður storkupáttur VIII virkar sem viðbótarþáttur fyrir virkjaðan storkupátt IX, sem hraðar breytingu á storkupætti X í virkjaðan storkupátt X. Virkjaður storkupáttur X breytir prótrombíni í trombín. Trombín breytir síðan fibrínógeni í fibrín og storknun verður. Dreyrasýki A er kynbundinn blóðstorknunarerfðagalli vegna lækkaðs gildis á storkupætti VIII:C sem leiðir til mikilla blæðinga inn á liði, vöðva eða innri líffæri, annað hvort af sjálfu sér eða vegna slysa eða skurðaðgerða. Með uppbótarmeðferð er styrkur storkupáttar VIII í blóði aukinn og leiðir það til tímabundinnar leiðréttingar á storkupáttarskortri og leiðréttingar á blæðingartilhneigingu.

#### Verkun

Upplýsingarnar í töflunni fyrir neðan varða gögn um sjúklinga sem hafa ekki fengið meðferð áður (previously untreated patients, PUP) og sjúklinga sem hafa fengið meðferð áður (previously treated patients, PTP) úr ReFacto AF rannsóknum hjá sjúklingum < 12 ára.

Notkun og niðurstöður verkunar hjá börnum

	<b>PTP &lt; 6 ára</b>	<b>PTP 6 til &lt; 12 ára</b>	<b>PUP &lt; 6 ára</b>
Skammtur eftir þyngd (a.e./kg) í hverri fyrirbyggjandi innrennslisgjöf <sup>a</sup> miðgildi (lág. ; há.)	N=14 36 a.e./kg (28; 51)	N=13 32 a.e./kg (21; 49)	N=22 46 a.e./kg (17; 161)
Heildar árleg blæðingatiðni hjá öllum einstaklingum <sup>b</sup> miðgildi (lág. ; há.)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Heildar árleg blæðingatiðni hjá einstaklingum sem sögðust fylgja meðferð eftir þörfum við grunnildi <sup>c</sup> miðgildi (lág. ; há.)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Heildar árleg blæðingatiðni hjá einstaklingum sem sögðust fylgja fyrirbyggjandi meðferð við grunnildi <sup>c</sup> miðgildi (lág. ; há.)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Skammtur eftir þyngd (a.e./kg) í hverju blæðingartilviki til meðferðar við blæðingu miðgildi (lág. ; há.)	N=13 35 a.e./kg (28; 86)	N=14 33 a.e./kg (17; 229)	N=21 55 a.e./kg (11; 221)
% blæðinga sem tókst að meðhöndla með ≤ 2 innrennslisgjöfum	98,7%	98,8%	96,7%

<sup>a</sup> Skammtur og tíðni gjafar ReFacto AF sem var ávísað meðan á rannsókninni stóð voru ákveðin af rannsóknaraðilanum í samræmi við umönnunarstaðla á hverjum stað.

<sup>b</sup> Einstaklingar í rannsókninni hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður þurftu ekki að fylgja reglubundinni fyrirbyggjandi meðferð; hins vegar, að undanskildum einum einstaklingi (sem fékk eingöngu meðferð eftir þörfum), fékk meirihluti einstaklinga reglulegar fyrirbyggjandi innrennslisgjafir. Nokkrir byrjuðu með innrennslisgjafir eftir þörfum en skiptu yfir í fyrirbyggjandi meðferð meðan á þáttökunni stóð og sumir fengu aðeins fyrirbyggjandi innrennslisgjafir stöku sinnum.

<sup>c</sup> Einstaklingar í rannsókninni hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður tilkynntu um fyrirkomulag FVIII meðferðar sinnar (fyrirbyggjandi eða eftir þörfum) við grunnildi og ekki var gerð krafa um að þeir fylgdu því fyrirkomulagi til að fá að taka þátt í rannsókninni. Skammtur og tíðni gjafar ReFacto AF sem var ávísað meðan á meðferðinni stóð voru ákveðin af rannsóknaraðilanum í samræmi við umönnunarstaðla á hverjum stað.

### Hömlun á storkuþætti VIII

#### *Sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður*

Í uppsöfnuðum gögnum um 591 sjúkling sem hafði fengið meðferð áður með ReFacto (1 klínísk rannsókn) eða ReFacto AF (6 klínískar rannsóknir), voru 10 (1,7%) tilvik um staðfesta hömlun á storkuþætti VIII (1 með háan títra (≥ 5 BE/ml), 9 með lágan títra (< 5 BE/ml)).

Í klínískri rannsókn með ReFacto AF hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (storkuþáttur VIII:C ≤ 2%) var tíðni mótefna gegn storkuþætti VIII aðal öryggisendapunkturinn (primary safety endpoint). Tvö tilvik voru um tímabundin mótefni með lágan títra sem höfðu ekki klínísk áhrif hjá 94 sjúklingum þar sem miðgildið var 76 meðferðardagar (á bilinu 1-92), sem samsvarar 2,2% þeirra 89 sjúklinga sem höfðu a.m.k. 50 meðferðardaga. Í stoðrannsókn á ReFacto AF kom fram eitt *de novo* tilvik og tvö endurtekin tilvik mótefnamyndunar (í öllum tilvikum lágur títri, ákvarðað af miðlægrri rannsóknarstofu) hjá 110 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (storkuþáttur VIII:C ≤ 2%); miðgildi meðferðardaga var 58 (á bilinu 5-140) og 98 sjúklingar höfðu a.m.k. 50 meðferðardaga með ReFacto AF. Níutíu og átta (98) af upphaflegu 110 sjúklingunum héldu áfram meðferð í annarri stoðrannsókn og héldu áfram notkun á ReFacto AF með miðgildið

169 meðferðardaga til viðbótar (á bilinu 9-425). Ein (1) *de novo* mótefnamyndun með lágum títra kom fram til viðbótar.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með dreyrasýki A (storkuþáttur VIII:C  $\leq$  2%) sem höfðu fengið meðferð áður og gengust undir stóra skurðaðgerð, fannst 1 tilvik um mótefni með lágan títra hjá 30 sjúklingum sem fengu meðferð með ReFacto AF.

Í klínískri rannsókn með ReFacto hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (storkuþáttur VIII:C  $<$  2%), fannst 1 tilvik um mótefni með háan títra hjá 113 sjúklingum.

Í klínískri rannsókn með ReFacto AF hjá börnum ( $<$  12 ára, N=37) sem höfðu fengið meðferð áður (FVIII:C  $<$  1%), var hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga þróun hemils aðalniðurstaðan hvað varðar öryggi (primary safety outcome). Enginn sjúklingur uppfyllti skilgreint viðmið samkvæmt aðferðarlýsingu um klínískt mikilvæga FVIII mótefnamyndun. Tímabundin FVIII mótefnamyndun í lágum títra kom fram hjá 2 sjúklingum ( $<$  6 ára). Báðir sjúklingar sýndu niðursveiflu í batanum í sömu heimsókn (ED 10 – 15), niðurstaða mótefnaprófs var jákvæð og síðan fór batinn aftur í áætlað horf. Hvorugur sjúklingur fékk klínísk tilvik um FVIII mótefnamyndun né sérstaka meðferð vegna tilviksins.

### Myndun ónæmisþols

Gögnum um myndun ónæmisþols hefur verið safnað hjá sjúklingum með dreyrasýki A sem höfðu myndað mótefni gegn storkuþætti VIII. Gögn um myndun ónæmisþols frá 25 sjúklingum voru endurskoðuð (15 með háa títra, 10 með lága títra) sem hluti lykilrannsóknar á notkun ReFacto hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Af þessum 25 sjúklingum hafði mótefnatíttri lækkað í  $<$  0,6 BE hjá 20 sjúklingum, þar af 11 af 15 sjúklingum sem upphaflega höfðu verið með háan mótefnatíttra ( $\geq$  5 BE) og 9 af 10 sjúklingum sem upphaflega höfðu verið með lágan mótefnatíttra. Af þeim 6 sjúklingum sem mynduðu lágan mótefnatíttra en fengu ekki ónæmisþolsmyndandi meðferð fengu 5 svipaða lækkun á mótefnatíttra. Engar niðurstöður liggja fyrir um langtímaáhrif.

## 5.2 Lyfjahlvörf

Í töflunni hér að neðan koma fram lyfjahlvörf ReFacto fengin úr víxlaðri rannsókn á ReFacto og þykkni með storkuþætti VIII unnu úr blóðvökva, þar sem notast var við litmyndunarpróf (sjá kafla 4.2) í 18 áður meðhöndluðum sjúklingum.

Áætluð lyfjahlvörf ReFacto, hjá áður meðhöndluðum sjúklingum með dreyrasýki A			
Lyfjahlvarfþáttur	Meðaltal	Staðalfrávik	Miðgildi
AUC <sub>t</sub> (a.e. klst./ml)	19,9	4,9	19,9
t <sub>1/2</sub> (klst.)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/klst. kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (klst.)	20,2	7,4	18,0
Heimtur (a.e./dl aukning á storkuþætti VIII:C á hverja a.e./kg storkuþáttar VIII sem gefið er)	2,4	0,38	2,5

Skammstafanir: AUC<sub>t</sub> = flatarmál undir blóðþéttiferli frá núlli til síðustu mælanlegrar þéttni; t<sub>1/2</sub> = helmingunartími; CL = útskilnaður; FVIII:C = FVIII virkni; MRT = meðaltími í blóði

Í rannsókn þar sem virkni ReFacto AF, ReFacto, og virkni storkuþáttar VIII í blóðvökva sjúklings voru ákvörðuð með litmyndunarprófi, var sýnt fram á að ReFacto AF er líffræðilega jafngilt ReFacto. Hlutföll margfeldismeðaltals minnstu kvaðrata ReFacto AF og ReFacto, voru 100,6% fyrir heimtur, 99,5% fyrir AUC<sub>t</sub> og 98,1% fyrir og AUC<sub>∞</sub> (flatarmál undir blóðþéttiferli frá núlltíma til óendanleika). Samsvarandi 90% öryggisbil fyrir hlutföll margfeldismeðaltala milli ReFacto AF og ReFacto, voru innan jafngildismarkanna 80% til 125%, sem merkir að ReFacto AF er líffræðilega jafngilt ReFacto.

Í víxlaðri rannsókn á lyfjahvörfum voru lyfjahvörf ReFacto AF ákvörðuð í upphafi og fylgst með þeim hjá 25 sjúklingum sem fengið höfðu meðferð áður ( $\geq 12$  ára) eftir endurtekna gjöf ReFacto AF í sex mánuði. Hlutföll milli margfeldismeðaltals minnstu kvaðrata fyrir lyfjahvörf eftir 6 mánuði og lyfjahvörf í upphafi voru 107% fyrir heimtur, 100% fyrir  $AUC_t$  og 104% fyrir  $AUC_\infty$ . Samsvarandi 90% öryggisbil fyrir hlutföll milli 6. mánaðar og upphafsgilda hvað varðar ofangreind lyfjahvörf voru innan jafngildismarkanna 80% til 125%. Þetta bendir til þess að ekki sé um að ræða neinar tímaháðar breytingar í lyfjahvörfum ReFacto AF.

Í sömu rannsókn þar sem lyfjavirkni ReFacto AF og samanburðarlyfs með raðbrigða storkuþætti VIII í fullri lengd (FLrFVIII) og virkni storkuþáttar VIII í blóðvökvasýnum sjúklinga voru ákvörðuð með sama einþrepa storknunarprófinu á miðlægrri rannsóknarstofu var sýnt fram á, með því að beita stöðluðu jafngildisnálguninni, að ReFacto AF er lyfjahvarfafræðilega jafngilt FLrFVIII í 30 sjúklingum ( $\geq 12$  ára) sem fengið höfðu meðferð áður. .

Hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður voru lyfjahvörf ReFacto ákvörðuð með litmyndunarprófinu. Meðaltal fyrir heimtur þessara sjúklinga ( $n = 59$ ; meðalaldur  $10 \pm 8,3$  mánuðir) í viku 0 var  $1,5 \pm 0,6$  a.e./dl á a.e./kg (á bilinu 0,2 til 2,8 a.e./dl á a.e./kg), sem var lægra en hjá sjúklingum sem höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru meðhöndlaðir með ReFacto en hjá þeim var meðaltal heimta  $2,4 \pm 0,4$  a.e./dl á a.e./kg (á bilinu 1,1 til 3,8 a.e./dl á a.e./kg) í viku 0. Hjá sjúklingunum sem ekki höfðu fengið meðferð áður voru meðal heimtur stöðugar yfir tímabilið (5 mælingar á 2 ára tímabili) eða á bilinu 1,5 til 1,8 a.e./dl á a.e./kg. Í líkanagerð á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf hjá 44 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður var áætlaður meðalhelmingunartími  $8,0 \pm 2,2$  klukkustundir.

Í ReFacto AF rannsókn hjá 19 sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var batinn í upphafi rannsóknarinnar  $1,32 \pm 0,65$  a.e./dl fyrir hverja a.e./kg hjá þeim 17 börnum sem voru 28 daga til yngri en 2 ára og 1,7 og 1,8 a.e./dl fyrir hverja a.e./kg hjá þeim 2 börnum á aldrinum 2 til < 6 ára. Fyrir utan tilfelli þar sem fram komu mótefni hélst meðalbati stöðugur (6 heimsóknir á 2 ára tímabili) og einstök gildi voru á bilinu frá 0 (þar sem mótefni var til staðar) til 2,7 a.e./dl fyrir hverja a.e./kg.

Lyfjahvarfafræðileg gildi ReFacto AF sem fram komu eftir 50 a.e./kg skammt hjá 37 börnum sem hafa fengið meðferð áður koma fram í töflunni fyrir neðan.

Meðaltal $\pm$ SD FVIII lyfjahvarfafræðileg gildi eftir stakan 50 a.e./kg skammt hjá börnum sem hafa fengið meðferð áður		
Lyfjahvarfafræðileg breyta	Fjöldi einstaklinga	Meðaltal <sup>a</sup> $\pm$ SD
Bati, a.e./dl fyrir hverja a.e./kg		
< 6 ára	17	1,7 $\pm$ 0,4
6 til < 12 ára	19	2,1 $\pm$ 0,8
$C_{max}$ , a.e./ml <sup>b</sup>	19	0,9 (45)
$AUC_{inf}$ , a.e.·klst./ml <sup>b</sup>	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$ , klst. <sup>b</sup>	14	9,1 $\pm$ 1,9
CL, ml/klst./kg <sup>b</sup>	14	4,4 (30)
$V_{ss}$ , ml/kg <sup>b</sup>	14	56,4 (15)

<sup>a</sup> Margfeldismeðaltal (margfeldi fráviksstuðuls CV%) fyrir allar breytur, nema hreint meðaltal  $\pm$ SD fyrir bata í skrefum og  $t_{1/2}$ .

<sup>b</sup> Aðeins sjúklingar 6 til < 12 ára.

Skammstafanir:  $C_{max}$  = hámarksplasmaþéttni; CV = fráviksstuðull;  $AUC_{inf}$  = flatarmál undir blóðþéttiferli frá núlli til óendanlegs tíma;  $t_{1/2}$  = endanlegur helmingunartími; CL = úthreinsun;  $V_{ss}$  = dreifingarrúmmál við stöðugt ástand.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Engar rannsóknir hafa farið fram á mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á æxlun.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Stungulyfsstofn

Súkrósi

Kalsíumklóríðdíhýdrat

L-histidín

Pólýsorbit 80

Natríumklóríð

#### Leysir

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki skal blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar með taldar aðrar innrennslislausnir, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Aðeins skal nota meðfylgjandi innrennslisbúnað því meðhöndlun getur mistekist vegna aðsogs mennsks storkuþáttar VIII á innra byrði sums innrennslisbúnaðar.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

Lyfið má taka úr kæli og geyma samfellt í allt að 3 mánuði við stofuhita (upp að 25°C) í eitt skipti. Eftir að lyfið hefur verið geymt við stofuhita má ekki setja það aftur í kæli heldur skal þá nota það eða fleygja því.

#### Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lyfsins í 3 klukkustundir við hitastig upp að 25°C.

ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

Lyfið inniheldur engin rotvarnarefni, og nota skal blandaða lausn strax eða innan 3 klst. eftir blöndun. Annar geymslutími og geymsluaðstæður á meðan á notkun stendur eru á ábyrgð notanda.

ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e., 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

Lyfið inniheldur engin rotvarnarefni og nota skal blandaða lausn strax eða innan 3 klst. eftir blöndun eða eftir að gráa plasthlífín hefur verið fjarlægð. Annar geymslutími og geymsluaðstæður á meðan á notkun stendur eru á ábyrgð notanda.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e., 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið lyfið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn  
250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e. eða 2.000 a.e. stungulyfsstofn í 10 ml hettuglasi (úr gleri af gerð 1) með tappa (bútýl) og hettu (ál) sem smellt er af og 4 ml af leysi í áfylltri sprautu (úr gleri af gerð 1) með sprautustimpli (bútýl), plasthlíf (bútýl) og sæfðu millistykki á hettuglas til að leysa upp lyfið, sæfðum innrennslisbúnaði, sprittklútum, plástri og grisju.

ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e., 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e. eða 3.000 a.e. frostþurrkaður stungulyfsstofn í efra hólfi og 4 ml af leysi í neðra hólfi áfylltrar sprautu (úr gleri af gerð 1) með sprautustimpli og hlíf úr bútýl gúmmíi, stimpilstöng til að setja saman, sæfðri hettu úr pólýprópýleni, sæfðum innrennslisbúnaði, sprittklútum, plástri og grisju.

Pakkingastærð: 1.

## 6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun og önnur meðhöndlun

ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn  
Frostþurrkaða stungulyfsstofninn í hettuglasinu á að leysa upp í meðfylgjandi leysi [9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn] úr áfylltu sprautunni með því að nota sæfða millistykkið til blöndunar. Sveiflið hettuglasinu varlega þar til allt duftið er uppleyst. Sjá kafla 3 í fylgiseðli varðandi frekari upplýsingar um blöndun og lyfjagjöf.

Eftir að duftið er uppleyst er lausnin dregin aftur upp í sprautuna. Lausnin verður tær eða dálítið ópallýsandi og litlaus. Ef sýnilegar agnir eða litabreytingar greinast í lausninni ber að fleygja henni.

ReFacto AF 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e., 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu  
Frostþurrkaða stungulyfsstofninn í efra hólfi áfylltu sprautunnar á að leysa upp með leysinum [9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn] í neðra hólfi áfylltu sprautunnar. Snúið áfylltu sprautunni varlega þar til allt duftið er uppleyst. Sjá kafla 3 í fylgiseðli varðandi frekari upplýsingar um blöndun og lyfjagjöf.

Eftir blöndun á lausnin að vera tær eða lítillaga ópallýsandi (opalescent) og litlaus. Ef sýnilegar agnir eru í lausninni eða hún er mislituð á að farga henni.

Þegar lyfið hefur verið leyst upp inniheldur það pólýsorbit-80, sem er þekkt fyrir að auka hraða losunar tví-(2-ethýlhexyl)phthalate (DEHP) úr pólývínýlklóríði (PVC). Þetta ber að hafa í huga þegar lyfið er blandað og gefið og einnig verður að taka tillit til þess hversu lengi lyfið hefur verið í PVC umbúðum eftir blöndun. Mikilvægt er að fara nákvæmlega eftir ráðleggingum í kafla 6.3.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. apríl 1999  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. apríl 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

**C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjagáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### REFACTO AF - YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

ReFacto AF 1000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

ReFacto AF 2000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

Moroctocog alfa  
(raðbrigða storkupáttur VIII úr mönnum)

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 250 a.e. moroctocog alfa (u.þ.b. 62,5 a.e./ml eftir blöndun).

1 hettuglas: 500 a.e. moroctocog alfa (u.þ.b. 125 a.e./ml eftir blöndun).

1 hettuglas: 1000 a.e. moroctocog alfa (u.þ.b. 250 a.e./ml eftir blöndun).

1 hettuglas: 2000 a.e. moroctocog alfa (u.þ.b. 500 a.e./ml eftir blöndun).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Súkrósi,  
kalsíumklóríðdíhýdrat,  
L-histidín,  
pólýsorbat 80,  
natríumklóríð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með 250 a.e. moroctocog alfa

1 hettuglas með 500 a.e. moroctocog alfa

1 hettuglas með 1000 a.e. moroctocog alfa

1 hettuglas með 2000 a.e. moroctocog alfa

1 áfyllt sprauta með 4 ml af leysi  
1 millistykki fyrir hettuglas  
1 sæft innrennslisett  
2 sprittklútar  
1 plástur  
1 grisja

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notið ekki eftir fyrningardagsetningu.

Notið strax eða innan 3 klst. eftir blöndun.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

ReFacto AF má geyma við stofuhita (upp að 25°C) í allt að 3 mánuði, en aðeins einu sinni meðan á geymslu stendur. Eftir að lyfið hefur verið geymt við stofuhita má ekki setja það aftur í kæli.

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli:

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið afgangslausn

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/103/001

EU/1/99/103/002

EU/1/99/103/003  
EU/1/99/103/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**REFACTO AF - MERKING Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn, lausn

ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn, lausn

ReFacto AF 1000 a.e. stungulyfsstofn, lausn

ReFacto AF 2000 a.e. stungulyfsstofn, lausn

Morococog alfa  
(raðbrigða storkuþáttur VIII úr mönnum)  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD SAMKVÆMT ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EINGU**

**6. ANNAÐ**

Geymið í kæli.

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**REFACTO AF - MERKING Á ÁFYLLTRI SPRAUTU FYRIR LEYSI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir ReFacto AF

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

Inniheldur 4 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf.

**6. ANNAD**

Geymið í kæli.



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

ReFacto AF 1000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

ReFacto AF 2000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

ReFacto AF 3000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

Moroctocog alfa  
(raðbrigða storkupáttur VIII úr mönnum)

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta: 250 a.e. moroctocog alfa (u.þ.b. 62,5 a.e./ml eftir blöndun).

1 áfyllt sprauta: 500 a.e. moroctocog alfa (u.þ.b. 125 a.e./ml eftir blöndun).

1 áfyllt sprauta: 1000 a.e. moroctocog alfa (u.þ.b. 250 a.e./ml eftir blöndun).

1 áfyllt sprauta: 2000 a.e. moroctocog alfa (u.þ.b. 500 a.e./ml eftir blöndun).

1 áfyllt sprauta: 3000 a.e. moroctocog alfa (u.þ.b. 750 a.e./ml eftir blöndun).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Súkrósi,  
kalsíumklóríðdíhýdrat,  
L-histidín,  
pólýsorbat 80,  
natríumklóríð

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu FuseNGo

1 áfyllt sprauta (250 a.e. af stungulyfsstofni í efra hólfi og 4 ml af leysi í neðra hólfi)

1 áfyllt sprauta (500 a.e. af stungulyfsstofni í efra hólfi og 4 ml af leysi í neðra hólfi)

1 áfyllt sprauta (1000 a.e. af stungulyfsstofni í efra hólfi og 4 ml af leysi í neðra hólfi)

1 áfyllt sprauta (2000 a.e. af stungulyfsstofni í efra hólfi og 4 ml af leysi í neðra hólfi)

1 áfyllt sprauta (3000 a.e. af stungulyfsstofni í efra hólfi og 4 ml af leysi í neðra hólfi)

1 stimpilstöng  
1 sæft innrennslisett

2 sprittklútar  
1 plástur  
1 grisja  
1 sæfð hetta með loftgötum

#### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð, eingöngu einnota.

#### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

#### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notið strax eða innan 3 klst. eftir blöndun eða fjarlægingu gráu hettunnar af sprautunni.

#### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).  
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

ReFacto AF má geyma við stofuhita (upp að 25°C) í allt að 3 mánuði, en aðeins einu sinni meðan á geymslu stendur. Eftir að lyfið hefur verið geymt við stofuhita má ekki setja það aftur í kæli.

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli:

#### **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

#### **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKING Á ÁFYLLTRI SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

ReFacto AF 1000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

ReFacto AF 2000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

ReFacto AF 3000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

Moroctocog alfa  
(raðbrigða storkupáttur VIII úr mönnum)  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD SAMKVÆMT ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EININGU**

250 a.e. moroctocog alfa til notkunar í bláæð, einnota

500 a.e. moroctocog alfa til notkunar í bláæð, einnota

1000 a.e. moroctocog alfa til notkunar í bláæð, einnota

2000 a.e. moroctocog alfa til notkunar í bláæð, einnota

3000 a.e. moroctocog alfa til notkunar í bláæð, einnota

**6. ANNAD**

Geymið í kæli.

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn**  
**ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn**  
**ReFacto AF 1000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn**  
**ReFacto AF 2000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn**

Moroctocog alfa (raðbrigða storkupáttur VIII úr mönnum)

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um ReFacto AF og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ReFacto AF
3. Hvernig nota á ReFacto AF
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ReFacto AF
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um ReFacto AF og við hverju það er notað**

ReFacto AF inniheldur virka efnið moroctocog alfa, storkupátt VIII úr mönnum. Storkupáttur VIII er nauðsynlegur fyrir storknun blóðsins og fyrir stöðvun blæðinga. Sjúklinga með dreyrasýki A (meðfæddur skortur á storkupætti VIII) vantar þennan þátt eða hann verkar ekki eðlilega.

ReFacto AF er notað til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingar hjá fullorðnum eða börnum á öllum aldri (þar með talið nýburum) með dreyrasýki A.

### **2. Áður en byrjað er að nota ReFacto AF**

**Ekki má nota ReFacto AF**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir moroctocog alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir hamstrapróteinum.

Spyrðu lækninn ef þú ert ekki viss.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en ReFacto AF er notað.

- ef vart verður ofnæmisviðbragða. Sum einkenni um ofnæmisviðbrögð eru öndunarerfiðleikar, stuttur andardráttur, bólgur, ofsakláði, kláði, þyngsli fyrir brjósti, hvæsandi eða mäsandi öndun og lækkaður blóðþrýstingur. Bráðaofnæmi eru alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið erfiðleikum við að kyngja og/eða anda og roða eða bólgu í andliti og/eða á höndum. Verði vart

við einhver þessara einkenna skal hætta innrennslisgjöf samstundis og hafa samband við lækni eða leita til bráðamóttöku tafarlaust. Komi upp alvarleg ofnæmisviðbrögð skal íhuga önnur meðferðarúrræði.

- myndun hemla (mótefna) er þekktur fylgikvilli sem getur komið fram við meðferð með öllum lyfjum sem innihalda storkuþátt VIII. Þessi mótefni, sértaklega í miklu magni, verða til þess að meðferðin virkar ekki nægilega vel og fylgst verður náið með þér eða barninu þínu með tilliti til myndunar þessara mótefna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blæðingum hjá þér eða barninu með ReFacto AF, skaltu tafalaust láta lækinn vita.
- stöðvist blæðing ekki eins og búist var við, hafið þá samband við lækni eða leitið til bráðamóttöku.

### **Notkun annarra lyfja samhliða ReFacto AF**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

ReFacto AF hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **ReFacto AF inniheldur natríum**

ReFacto AF inniheldur 1,23 mmól (eða 29 mg) af natríum í hverju hettuglasi með uppleystu þurrefni. Segðu læknum ef þú ert á natríumskertu mataræði.

## **3. Hvernig nota á ReFacto AF**

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með dreyrasyki A ætti að hefja meðferðina með ReFacto AF. Læknirinn ákvarðar skammtinn af ReFacto AF sem er nauðsynlegur fyrir þig. Skammturinn og lengd meðferðar er ákvarðaður miðað við þörf hvers einstaklings á uppbótarmeðferð með storkuþætti VIII. ReFacto AF er gefið sem innspýting í æð og tekur nokkrar mínútur. Sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra geta gefið ReFacto AF ef þeir hafa hlotið viðeigandi þjálfun.

Meðan á meðferð þinni stendur kann lækningin að ákveða að breyta skammtinum á ReFacto AF. Ráðfærðu þig við lækningina áður en þú ferð í ferðalag. Gættu þess að hafa meðferðis nægar birgðir af storkuþætti VIII á ferðalögum.

Mælt er með því að í hvert skipti sem þú notar ReFacto AF skráir þú nafnið á umbúðunum og lotunúmer lyfsins. Þú getur notað fjarlægjanlegu miðana á hettuglasinu og fest þá á til að skrá lotunúmerið í dagbók þína eða til að tilkynna um hvers kyns aukaverkanir.

### **Blöndun og lyfjagjöf**

Eftirfarandi eru leiðbeiningar um blöndun og lyfjagjöf á ReFacto AF. Sjúklingur skal fara nákvæmlega eftir leiðbeiningum um blöndun og lyfjagjöf sem lækningin hefur gefið.

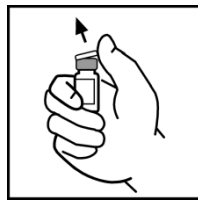
Notaðu aðeins áfylltu sprautuna sem fylgir í öskjunni til að leysa upp lyfið. Aðrar sæfðar einnota sprautur má nota til að gefa lyfið.

ReFacto AF er gefið sem innrennsli í æð (i.v.) eftir upplausn á frostþurrkuðum stungulyfsstofni með meðfylgjandi leysi [9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn]. Ekki má blanda ReFacto AF í aðrar innrennslislausnir.

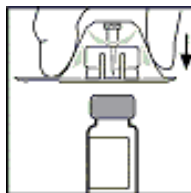
Ávallt skal þvo hendur áður en blöndun og lyfjagjöf á sér stað. Viðhafið smitgát (hreint og laust við örverur) á meðan blöndun á sér stað.

### **Blöndun:**

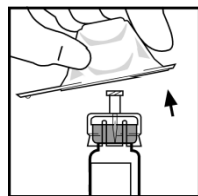
1. Látið hettuglasið með frostþurrkuðu ReFacto AF og leysinn í áfylltu sprautunni ná stofuhita.
2. Fjarlægið plasthlífina af ReFacto AF hettuglasinu þannig að miðja gúmmítappans verði sýnileg.



3. Þurrkið af tappanum með meðfylgjandi sprittklút eða notið aðra sóttþreinsandi lausn. Látið tappann þorna. Eftir hreinsun má ekki snerta gúmmítappann með höndum né láta hann snerta annað yfirborð.
4. Fjarlægið lokið af gagnsæjum umbúðum millistykksins fyrir hettuglasið. Ekki fjarlægja millistykkið úr pakknum.
5. Setjið hettuglasið á flatan flöt. Haldið í pakkann með millistykkinu og setjið millistykkið á hettuglasið. Þrýstið þéttingsfast á umbúðirnar þar til oddurinn á millistykkinu fer gegnum gúmmítappann á hettuglasinu og smellur heyrir.



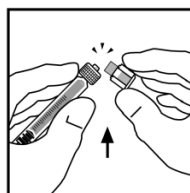
6. Takið umbúðirnar af millistykkinu og fleygið þeim.



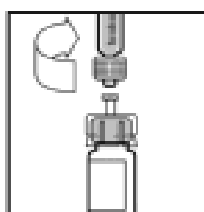
7. Festið sprautustimpilinn á sprautuna fyrir leysinn með því að setja stimpilinn í op hennar og ýta honum og snúa þar til hann situr örugglega fastur í.



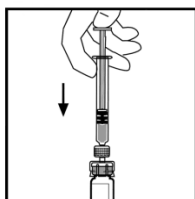
8. Fjarlægjið hlífðarhulsuna á enda sprautunnar með því að brjóta hana af við brotálínuna hjá tappanum. Þetta er gert með því að taka um hulsuna og beygja hana niður og upp þar til hún brotnar. Snertið ekki innri hlið hulsunnar né sprautuendann. Hulsuna þarf hugsanlega að nota síðar (ef ekki á að gefa uppblandað ReFacto AF strax). Setjið hana því til hliðar standandi á toppinum.



9. Setjið hettuglasið á flatan flöt. Tengjið sprautuna með leysinum við millistykkið á hettuglasinu með því að setja enda sprautunnar inn í op millistykkisins og ýta og snúa henni réttisælis þar til hún er föst.



10. Þrýstið hægt á sprautustimpilinn og sprautið öllum leysinum í ReFacto AF hettuglasið.



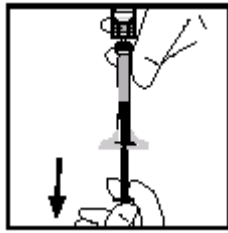
11. Með sprautuna ennþá tengda í millistykkið, snúðið hettuglasinu **varlega** þar til stungulyfsstofninn er uppleystur að fullu.



12. Áður en tilbúin lausn er gefin verður að skoða hana með tilliti til agna. Lausnin verður tær til dálítið ópallýsandi og litlaus.

Athugið: Ef notuð eru fleiri en eitt hettuglas af ReFacto AF fyrir hverja gjöf þarf að leysa upp hvert glas fyrir sig samkvæmt leiðbeiningum hér að framan. Fjarlægja skal sprautuna með leysinum en skilja millistykkið eftir á hettuglasinu. Síðan skal nota aðra stóra luer-lock sprautu til að draga upp innihaldið úr hverju hettuglasi.

13. Tryggið að sprautustimpillinn sé alveg inni og hvolfið hettuglasinu. Dragið hægt upp alla lausnina gegnum millistykkið í sprautuna.



14. Losið sprautuna frá millistykkinu með því að toga varlega og snúa sprautunni rangsælis. Fleygið hettuglasinu með millistykkinu á.

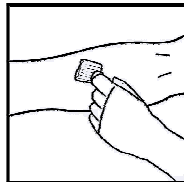
Athugið: Ef ekki á að nota lausnina strax skal setja lokið varlega á sprautuna. Gætið þess að snerta ekki enda sprautunnar né lokið að innanverðu.

ReFacto AF lausn verður að nota innan 3 klst. eftir blöndun. Geyma má fullbúna lausn við stofuhita áður en hún er notuð.

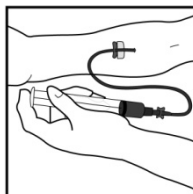
### **Lyfjagjöf (innrennsli í bláæð):**

Við gjöf ReFacto AF á að nota meðfylgjandi innrennslisbúnað og áfyllta sprautu eða sæfða, einnota luer-lock plastsprautu.

1. Festið sprautuna við tengianda (Luer) innrennslissettsins.
2. Notið stasa og undirbúið stungustaðinn með því að strjúka húðina vandlega með meðfylgjandi sprittklút.



3. Stingið nálinni úr innrennslissettinu í æðina samkvæmt leiðbeiningum læknis og fjarlægið stasann. Fjarlægið allt loft í leiðslum innrennslissettsins með því að draga út sprautustimpilinn. Uppleystu lyfi á að sprauta í æð á nokkrum mínútum. Læknir þinn breytir ef til vill ráðlögðum hraða lyfjagjafar til að gera hana þægilegri.



Fleygið allri ónotaðri lausn, tómun hettuglösnum, notuðum nálum og sprautum í viðeigandi ílát til förgunar, þar sem þessir hlutir geta skaðað aðra ef þeim er ekki fargað á viðeigandi hátt.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafðu samband við lækninn eða lyfjafræðing.

## Ef hætt er að nota ReFacto AF

Hættið ekki að nota ReFacto AF án þess að ráðfæra ykkur við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### Ofnæmisviðbrögð

Ef fram koma **alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð** (ofnæmislost), **skal innrennslið stöðvað samstundis**. Þú skalt **strax hafa samband við lækinn** ef þú verður vör/var við eitthvert eftirtalinna upphafseinkenna ofnæmisviðbragða:

- útbrot, ofsakláði, kláðablettir, útbreiddur kláði
- bólgnað varir og tunga
- erfíðleikar við öndun, mäsandi öndun, þrengsli fyrir brjósti
- almenn vanlíðan
- svimi og meðvitundarleysi

Alvarleg einkenni, þar með taldir öndunarerfiðleikar og yfirlið (næstum), þarfnast skjótrar lækni meðferðar. Alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð (ofnæmislost) eru sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

#### Myndun hemla

Mjög algengt (hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum) er að mótefni (sjá kafla 2) myndist hjá börnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með lyfjum sem innihalda storkuþátt VIII, hins vegar er þetta algengt (hjá u.þ.b.1 af hverjum 100 sjúklingum) hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með storkuþætti VIII (fleiri en 150 meðferðardagar). Ef þetta gerist, gæti lyfið þitt eða barnsins hætt að virka sem skyldi og þú eða barnið þitt gætu fengið viðvarandi blæðingu. Ef þetta gerist skaltu strax hafa samband við lækinn.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- myndun hlutleysandi mótefna hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður með storkuþætti VIII
- höfuðverkur
- hósti
- liðverkir
- sóttthiti

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blæðing
- myndun mótefna hjá sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með storkuþætti VIII (u.þ.b. 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- sundl
- minnkuð matarlyst, niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði
- ofsakláði, útbrot, kláði
- verkir í vöðvum,
- kuldahrollur, viðbrögð á stungustað æðaleggs
- ákveðin blóðpróf geta sýnt hækkuð gildi mótefna gegn storkuþætti VIII

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð
- doði, svefnhöfgi, breytt bragðskyn

- brjóstverkur, hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot
- lágur blóðþrýstingur, verkur og roði í bláæðum í tengslum við blóðsega, andlitsroði
- stuttur andardráttur
- mikil svitamyndun
- þróttleysi, viðbrögð á stungustað m.a. verkur á stungustað
- lítilleg aukning á hjartaensímum
- aukning lifrarensíma, hækkuð gildi bilirúbíns

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á ReFacto AF

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum og á hettuglasi. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa, til að skaða ekki áfylltu sprautuna með leysinum.

Til hægðarauka má taka lyfið úr kæli og geyma samfelld í allt að þrjú mánuði við stofuhita (upp að 25°C). Eftir að lyfið hefur verið geymt við stofuhita má ekki setja það aftur í kæli, heldur skal þá nota það eða fleygja því. Skráið á ytri umbúðirnar dagsetninguna þegar ReFacto AF er tekið úr kæli og sett í stofuhita (upp að 25°C). Geymið hettuglasið í ytri umbúðunum til að verja það fyrir ljósi.

Notið tilbúna lausn innan 3 klst. eftir blöndun.

Lausnin verður tær til dálítið ópallýsandi og litlaus. Notið ekki lyfið ef lausnin er skýjuð eða með sýnilegum ögnum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### ReFacto AF inniheldur

- Virka innihaldsefnið er moroctocog alfa (raðbrigða storkupáttur VIII). Hvert hettuglas af ReFacto AF inniheldur 250, 500, 1000 eða 2000 a.e. af moroctocog alfa.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, kalsíumklóríð díhýdrat, L-histidín, pólýsorbat 80 og natríumklóríð. Einnig er meðfylgjandi leysir [9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn] til að blanda lyfið.
- Eftir upplausn með meðfylgjandi leysi [9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn] inniheldur hvert 250, 500, 1000 eða 2000 a.e. hettuglas 62,5, 125, 250, eða 500 a.e. af moroctocog alfa á hvern 1 ml af tilbúinni lausn til inndælingar.

### Útlit ReFacto AF og pakkningastærðir

ReFacto AF er selt sem stungulyfsstofn í duftformi í hettuglasi úr gleri ásamt leysi í áfylltri sprautu.

Innihald pakkans er:

- eitt hettuglas með moroctocog alfa, 250, 500, 1000 eða 2000 a.e. af stungulyfsstofni
- ein áfyllt sprauta með leysi, 4 ml af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar fyrir blöndun, ásamt einum sprautustimpli
- eitt sæft millistykki á hettuglas til að leysa upp lyfið
- eitt sæft innrennslisett
- tveir sprittklútar
- einn plástur
- ein grisja

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België / Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Česká Republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti  
filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 678 5800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS  
BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**ReFacto AF 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu**  
**ReFacto AF 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu**  
**ReFacto AF 1000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu**  
**ReFacto AF 2000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu**  
**ReFacto AF 3000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu**

Moroctocog alfa (raðbrigða storkuþáttur VIII úr mönnum)

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um ReFacto AF og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ReFacto AF
3. Hvernig nota á ReFacto AF
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ReFacto AF
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um ReFacto AF og við hverju það er notað**

ReFacto AF inniheldur virka efnið moroctocog alfa, storkuþátt VIII úr mönnum. Storkuþáttur VIII er nauðsynlegur fyrir storknun blóðsins og fyrir stöðvun blæðinga. Sjúklinga með dreyrasyki A (meðfæddur skortur á storkuþætti VIII) vantar þennan þátt eða hann verkar ekki eðlilega.

ReFacto AF er notað til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingar hjá fullorðnum eða börnum á öllum aldri (þar með talið nýburum) með dreyrasyki A.

### **2. Áður en byrjað er að nota ReFacto AF**

**Ekki má nota ReFacto AF**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir moroctocog alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir hamstrapróteinum.

Spyrðu lækninn ef þú ert ekki viss.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en ReFacto AF er notað.

- ef vart verður ofnæmisviðbragða. Sum einkenni um ofnæmisviðbrögð eru öndunarerfiðleikar, stuttur andardráttur, bólgur, ofsakláði, kláði, þyngsli fyrir brjósti, hvæsandi eða mäsandi öndun og lækkaður blóðþrýstingur. Bráðafnæmi eru alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið erfiðleikum við að kyngja og/eða anda og roða eða bólgu í andliti og/eða á höndum. Verði vart við einhver þessara einkenna skal hætta innrennslisgjöf samstundis og hafa samband við lækni eða leita til bráðamóttöku tafarlaust. Komi upp alvarleg ofnæmisviðbrögð skal íhuga önnur meðferðarúrræði.
- myndun hemla (mótefna) er þekktur fylgikvilli sem getur komið fram við meðferð með öllum lyfjum sem innihalda storkuþátt VIII. Þessi mótefni, sértaklega í miklu magni, verða til þess að meðferðin virkar ekki nægilega vel og fylgst verður náið með þér eða barninu þínu með tilliti til myndunar þessara mótefna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blæðingum hjá þér eða barninu með ReFacto AF, skaltu tafalaust láta lækinn vita.
- stöðvist blæðing ekki eins og búist var við, hafið þá samband við lækni eða leitið til bráðamóttöku.

### **Notkun annarra lyfja samhliða ReFacto AF**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

ReFacto AF hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **ReFacto AF inniheldur natríum**

ReFacto AF inniheldur 1,23 mmól (eða 29 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu með uppleystu þurrefni. Segðu læknum ef þú ert á natríumskertu mataræði.

## **3. Hvernig nota á ReFacto AF**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn sagði til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með dreyrasýki A ætti að hefja meðferðina með ReFacto AF. Læknirinn ákvarðar skammtinn af ReFacto AF sem er nauðsynlegur fyrir þig. Skammturinn og lengd meðferðar er ákvarðaður miðað við þörf hvers einstaklings á uppbótarmeðferð með storkuþætti VIII. ReFacto AF er gefið sem innspýting í æð og tekur nokkrar mínútur. Sjúklingar eða umönnunaraðilum þeirra geta gefið ReFacto AF ef þeir hafa hlotið viðeigandi þjálfun.

Meðan á meðferð þinni stendur kann lækinn að ákveða að breyta skammtinum á ReFacto AF. Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú ferð í ferðalag. Gættu þess að hafa meðferðis nægar birgðir af storkuþætti VIII á ferðalögum.

Mælt er með því að í hvert skipti sem þú notar ReFacto AF skráir þú nafnið á umbúðunum og lotunúmer lyfsins. Þú getur notað fjarlægjanlegu miðana á áfylltu sprautunni og fest þá á til að skrá lotunúmerið í dagbók þína eða til að tilkynna um hvers kyns aukaverkanir.



## Blöndun og lyfjagjöf

Eftirfarandi eru leiðbeiningar um blöndun og lyfjagjöf á ReFacto AF í áfylltri sprautu. Sjúklingur skal fara nákvæmlega eftir leiðbeiningum um blöndun og lyfjagjöf sem læknirinn hefur gefið.

ReFacto AF er gefið sem innrennsli í æð (i.v.) eftir upplausn. Í áfylltu sprautunni eru tvö hólfi, annað hólfið inniheldur frostþurrkaðan ReFacto AF stungulyfsstofn og hitt hólfið inniheldur leysinn [natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn]. Í þessum leiðbeiningum er vísað til áhaldsins sem áfylltu sprautunnar.

Notið aðeins áfylltu sprautuna sem er í öskjunni til blöndunar. Notað má aðrar sæfðar einnota sprautur til lyfjagjafar.

Ekki má blanda ReFacto AF við aðrar innrennslislausnir.

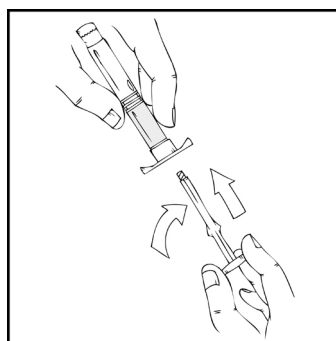
**Athugið:** Ef nota þarf fleiri en eina áfyllta sprautu af ReFacto AF við hvert innrennsli á að blanda lyfið í hverri sprautu fyrir sig samkvæmt leiðbeiningunum. Notað má aðra sprautu með luer-tengi, 10 ml eða stærri (fylgir ekki með) til að draga upp tilbúna lausn úr hverri áfylltri sprautu (sjá **Frekari leiðbeiningar**)

## Undirbúningur

1. Ávallt skal þvo hendur áður en eftirfarandi aðgerðir eru framkvæmdar.
2. Viðhafa skal smitgát (hreint og laust við örverur) á meðan blöndun á sér stað.
3. Allan búnað, sem notaður er við blöndun og gjöf lyfsins, á að nota eins fljótt og hægt er eftir að sæfðar umbúðir hans eru rofnar, til að lágmarka óþarfa snertingu við andrúmsloft.

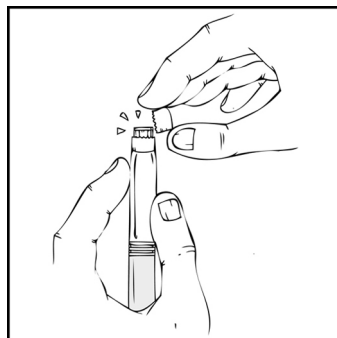
## Blöndun

1. Látið áfylltu sprautuna ná stofuhita.
2. Takið allt innihald úr öskjunni með ReFacto AF áfylltu sprautunni og komið því fyrir á hreinum fleti. Gangið úr skugga um að allur búnaður sem á þarf að halda sé tiltækur.
3. Takið um stimpilstöngina eins og sýnt er á myndinni hér að neðan. Skrúfið stimpilstöngina þétt í opið á fingragripi ReFacto AF áfylltu sprautunnar með því að þrýsta og snúa ákveðið réttsælis þar til viðnám finnst (u.þ.b. 2 snúningar).



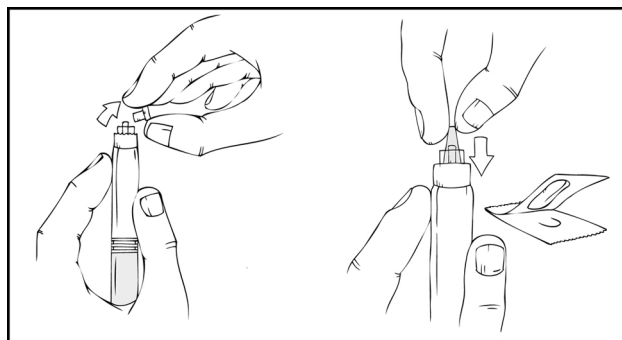
Mikilvægt er að halda ReFacto AF áfylltu sprautunni lóðréttri allan tímann á meðan lyfið er blandað (þannig að hvíta duftið sé fyrir ofan tæru lausnina) til að forðast hugsanlegan leka.

4. Haldið áfylltu sprautunni í lóðréttri stöðu og fjarlægið hvíta innsiglið með því að sveigja það fram og til baka og brjóta þannig hettuna af um brotálínuna, svo gráa gúmmíhettan á enda ReFacto AF áfylltu sprautunnar komi í ljós.



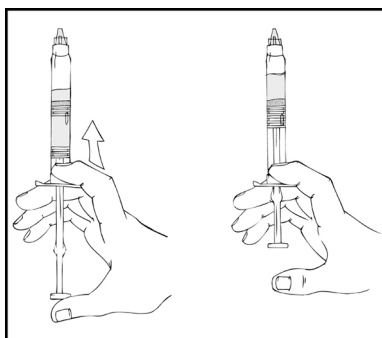
5. Takið bláu hlífðarhettuna með loftgötunum úr umbúðum sínum.

Haldið ReFacto AF áfylltu sprautunni áfram í lóðréttri stöðu, fjarlægið gráu hettuna og setjið bláu hlífðarhettuna með loftgötunum á sprautuna í hennar stað. Loftgötin á þessari hettu hleypa lofti úr sprautunni þannig að þrýstingur byggist ekki upp í henni. Forðist að snerta opinn enda sprautunnar eða bláu hlífðarhettunna með loftgötunum.

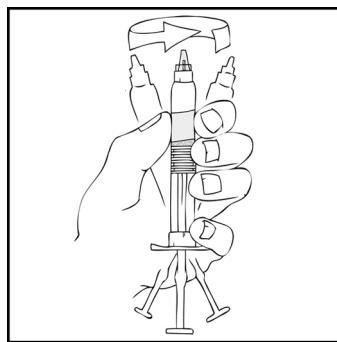


6. Þrýstið stimpilstönginni **hægt og rólega** inn þar til stimpiltapparnir tveir í áfylltu sprautunni snertast og allur leysirinn er kominn í efra hólfíð, sem inniheldur ReFacto AF stungulyfsstofninn.

**Athugið:** Þrýstið ekki svo fast á stimpilstöngina að vökvi komi út um enda sprautunnar.

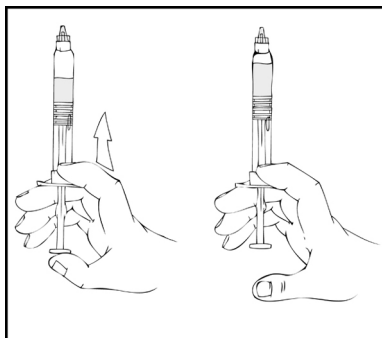


7. Haldið ReFacto AF áfylltu sprautunni áfram í lóðréttri stöðu og snúið henni **varlega** nokkrum sinnum þar til duftið er uppleyst.



Athugið hvort agnir eru í tilbúinni lausninni eða litur hennar er óeðlilegur. Lausnin á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi (opalescent) og litlaus. Fargið áfylltu sprautunni ef sýnilegar agnir eru í lausninni eða litur hennar er óeðlilegur.

8. Haldið ReFacto AF áfylltu sprautunni áfram í lóðréttri stöðu og þrýstið stimpilstönginni hægt inn þar til mest allt, en ekki allt, loftið er farið úr (efra) hólfinu.



Gefa á ReFacto AF innan 3 klukkustunda eftir blöndun eða fjarlægingu gráu hettunnar af áfylltu sprautunni.

Ef ekki á að nota ReFacto AF lausnina tafarlaust skal geyma sprautuna í lóðréttri stöðu og hafa bláu hlífðarhettuna með loftgötunum á áfylltu sprautunni þar til allt er reiðubúið til lyfjagjafar. Geyma má tilbúna lausn við stofuhita í allt að 3 klukkustundir. Ef hún er ekki notuð innan 3 klukkustunda á að farga henni.

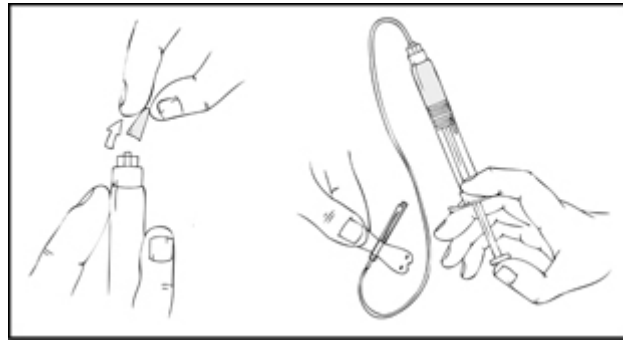
### **Lyfjagjöf (innrennsli í bláæð):**

Læknir þinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður á að kenna þér hvernig á að gefa ReFacto AF með innrennsli. Þegar þú hefur lært hvernig þú gefur þér lyfið með innrennsli getur þú fylgt leiðbeiningunum í þessum fylgiseðli.

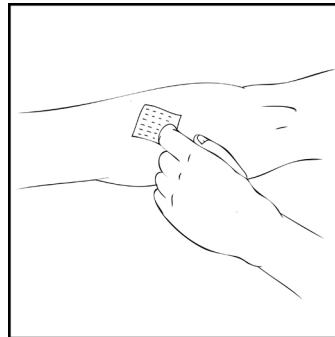
ReFacto AF er gefið með innrennsli í bláæð eftir að stungulyfsstofninn hefur verið leystur upp í leysinum (0,9% natríum klóríð). Eftir að ReFacto AF hefur verið leyst upp á að skoða hvort agnir eru í tilbúinni lausninni eða litur hennar er óeðlilegur, áður en lyfið er gefið.

Við gjöf ReFacto AF á að nota meðfylgjandi innrennslibúnað, nema læknir þinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður mæli fyrir um annað.

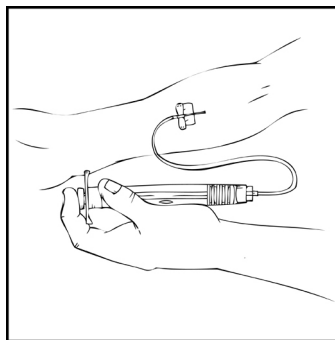
1. Fjarlægið bláu hlífðarhettuna með loftgötunum og tengið innrennslisbúnaðinn þétt við ReFacto AF áfylltu sprautuna.



2. Notið stasa og undirbúið stungustaðinn með því að strjúka húðina vandlega með meðfylgjandi sprittklút.



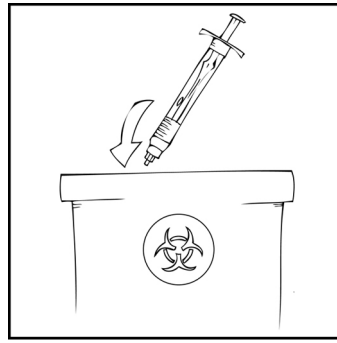
3. Fjarlægið nálarhlífina og stingið nálinni (butterfly needle) úr innrennslisettinu í æðina samkvæmt leiðbeiningum lækni eða annars heilbrigðisstarfsmanns. Fjarlægið stasann. Uppleystu ReFacto AF á að sprauta í æð á nokkrum mínútum. Læknir þinn breytir ef til vill ráðlögðum hraða lyfjagjafar til að gera hana þægilegri. Ræddu lyfjagjöfina við lækni þinn eða annan heilbrigðisstarfsmann. Ekki reyna að gefa þér lyfið án þess að hafa hlotið rétta þjálfun.



**Ekki má gefa uppleyst ReFacto AF í sömu innrennslislöngu eða ílát og önnur lyf.**

4. Eftir að ReFacto AF hefur verið gefið á að fjarlægja innrennslisbúnaðinn og farga honum. Það magn lyfsins sem eftir verður í búnaðinum hefur ekki áhrif á meðferð þína.

**Athugið:** Farga á allri ónotaðri lausn, tómri áfylltri sprautu og notuðum búnaði í viðeigandi ílát til förgunar slíks úrgangs, þar sem þetta getur skaðað aðra ef því er ekki fargað á viðeigandi hátt.



Mælt er með því að skrá lotunúmer ReFacto AF áfylltu sprautunnar í hvert skipti sem ReFacto AF er notað. Hægt er að nota fjarlægjanlega miðann á ReFacto AF áfylltu sprautunni til að skrá lotunúmerið.

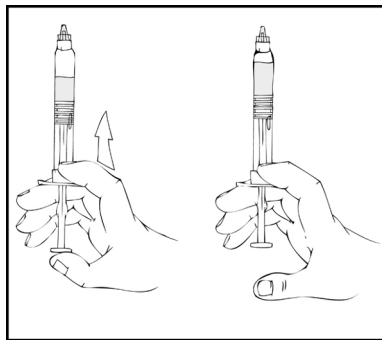
### **Frekari leiðbeiningar:**

#### **Blöndun ReFacto AF úr mörgum áfylltum sprautum í sprautu með luer-tengi, 10 ml eða stærri (sprauta með luer-tengi, 10 ml eða stærri, fylgir ekki með)**

Leiðbeiningarnar hér að neðan eiga við notkun á mörgum ReFacto AF áfylltum sprautum með sprautu með luer-tengi, 10 ml eða stærri.

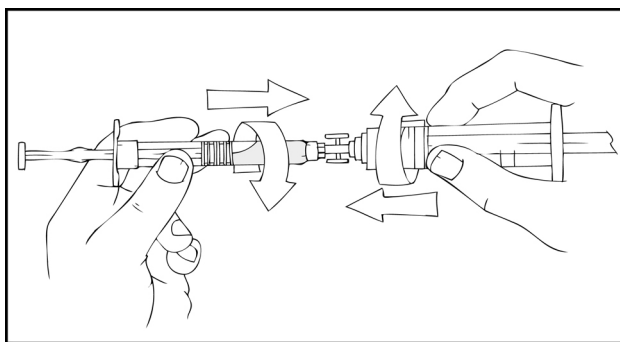
1. Blandið lyfið í öllum ReFacto AF áfylltu sprautunum samkvæmt blöndunarleiðbeiningunum hér að ofan (sjá Blöndun og lyfjagjöf).

Haldið ReFacto AF áfylltu sprautunni í lóðréttri stöðu og þrýstið stimpilstönginni hægt inn þar til mest allt, en ekki allt, loftið er farið úr hólfinu sem lyfið er í.

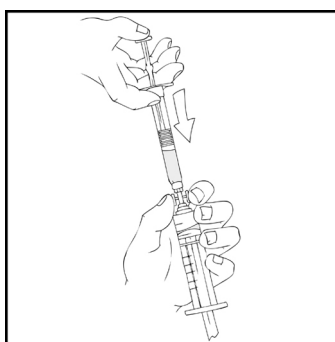


2. Takið luer-luer sprautusamtenginguna úr umbúðum sínum (luer-luer sprautusamtenging fylgir ekki með).

3. Tengid sprautu með luer-tengi, 10 ml eða stærri, við annað op sprautusamtengingarinnar og ReFacto AF áfylltu sprautuna við gagnstætt op.

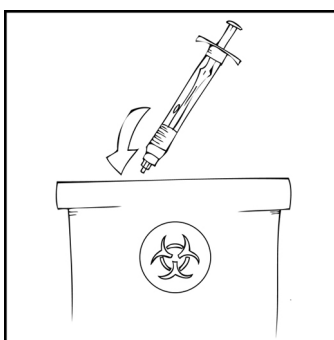


4. Haldið sprautunum í lóðréttri stöðu með ReFacto AF áfylltu sprautuna ofar og þrýstið stimpilstönginni hægt inn þar til allt innihaldið er komið í stærri sprautuna.



5. Fjarlægið tómu ReFacto AF áfylltu sprautuna og endurtakið skref 3 og 4 hér að ofan fyrir allar aðrar áfylltar sprautur sem á að nota.
6. Fjarlægið luer-luer sprautusamtenginguna af stærri sprautunni og tengið hana við innrennslisbúnaðinn eins og lýst er hér að ofan í leiðbeiningum um lyfjagjöf úr áfylltum sprautum [sjá Lyfjagjöf (innrennslis í bláæð)].

**Athugið:** Farga á allri ónotaðri lausn, tómri áfylltri sprautu og notuðum búnaði í viðeigandi ílát til förgunar slíks úrgangs, þar sem þetta getur skaðað aðra ef því er ekki fargað á viðeigandi hátt.



**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing.

## Ef hætt er að nota ReFacto AF

Hættið ekki að nota ReFacto AF án þess að ráðfæra ykkur við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### Ofnæmisviðbrögð

Ef fram koma **alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð** (ofnæmislost), **skal innrennslið stöðvað samstundis**. Þú skalt **strax hafa samband við lækinn** ef þú verður vör/var við eitthvert eftirtalinna upphafseinkenna ofnæmisviðbragða:

- útbrot, ofsakláði, kláðablettir, útbreiddur kláði
- bólgnað varir og tunga
- erfiðleikar við öndun, mäsandi öndun, þrengsli fyrir brjósti
- almenn vanlíðan
- svimi og meðvitundarleysi

Alvarleg einkenni, þar með taldir öndunarerfiðleikar og yfirlið (næstum), þarfnast skjótrar læknismeðferðar. Alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð (ofnæmislost) eru sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

#### Myndun hemla

Mjög algengt (hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum) er að mótefni (sjá kafla 2) myndist hjá börnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með lyfjum sem innihalda storkuþátt VIII, hins vegar er þetta algengt (hjá u.þ.b. 1 af hverjum 100 sjúklingum) hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með storkuþætti VIII (fleiri en 150 meðferðardagar). Ef þetta gerist, gæti lyfið þitt eða barnsins hætt að virka sem skyldi og þú eða barnið þitt gætu fengið viðvarandi blæðingu. Ef þetta gerist skaltu strax hafa samband við lækinn.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- myndun hlutleysandi mótefna hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður með storkuþætti VIII
- höfuðverkur
- hósti
- liðverkir
- sóttthiti

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blæðing
- myndun mótefna hjá sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með storkuþætti VIII (u.þ.b. 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- sundl
- minnkuð matarlyst, niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði
- ofsakláði, útbrot, kláði
- verkir í vöðvum
- kuldaþrollur, viðbrögð á stungustað æðaleggs
- ákveðin blóðpróf geta sýnt hækkuð gildi mótefna gegn storkuþætti VIII

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð
- doði, svefnhöfgi, breytt bragðskyn
- brjóstverkur, hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot
- lágur blóðþrýstingur, verkur og roði í bláæðum í tengslum við blóðsega, andlitsroði
- stuttur andardráttur
- mikil svitamyndun
- þróttleysi, viðbrögð á stungustað m.a. verkur á stungustað
- lítillæg aukning á hjartaensímum
- aukning lifrarensíma, hækkuð gildi bilirúbíns

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á ReFacto AF**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum og á áfylltu sprautunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa, til að skaða ekki áfylltu sprautuna með leysinum.

Til hægðarauka má taka lyfið úr kæli og geyma samfelld í allt að þrjú mánuði við stofuhita (upp að 25°C). Eftir að lyfið hefur verið geymt við stofuhita má ekki setja það aftur í kæli, heldur skal þá nota það eða fleygja því. Skráið á ytri umbúðirnar dagsetninguna þegar ReFacto AF áfyllta sprautan er tekin úr kæli og sett í stofuhita (upp að 25°C).

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Notið tilbúna lausn innan 3 klst. eftir blöndun eða fjarlægingu gráu hettunnar.

Lausnin verður tær til dálítið ópallýsandi og litlaus. Notið ekki lyfið ef lausnin er skýjuð eða með sýnilegum ögnum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Þakkningar og aðrar upplýsingar**

### **ReFacto AF inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er moroctocog alfa (raðbrigða storkupáttur VIII). Hver áfyllt sprauta af ReFacto AF inniheldur 250, 500, 1000, 2000 eða 3000 a.e. af moroctocog alfa. Leysir [9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn] til að leysa upp moroctocog alfa er meðfylgjandi í ReFacto AF áfylltu sprautunni.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, kalsíumklóríð dihydrat, L-histidín, pólýsorbit 80 og natríumklóríð.
- Eftir upplausn með meðfylgjandi leysi [9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn] inniheldur lausnin tilbúin til inndælingar annað hvort 62,5, 125, 250, 500 eða 750 a.e. af moroctocog alfa á hvern



1 ml (miðað við að magn moroctocog alfa í áfylltu sprautunum sé 250, 500, 1000, 2000 eða 3000 a.e., í þeirri röð).

### Lýsing á útliti ReFacto AF og pakkingastærðir

ReFacto AF er selt sem stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu sem inniheldur ReFacto stungulyfsstofn í efra hólfi og leysi [9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn] í neðra hólfi.

Innihald pakkans er:

- ein áfyllt sprauta með moroctocog alfa, 250, 500, 1000, 2000 eða 3000 a.e. af stungulyfsstofni ásamt leysi, 4 ml af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til blöndunar
- ein stimpilstöng
- ein blá hlífðarhetta með loftgötum
- eitt sæft innrennslisett
- tveir sprittklútar
- einn plástur
- ein grisja

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðendur

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België /Belgique / Belgien**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

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

**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer PFE, spol s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti  
filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 678 5800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS  
BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.