

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa
ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa
ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa
ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa
ReFacto AF 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU* moroktokogi alfaa**.

Kun lääke on valmistettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää noin 62,5 IU moroktokogi alfaa.

ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU* moroktokogi alfaa**.

Kun lääke on valmistettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää noin 125 IU moroktokogi alfaa.

ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 1000 IU* moroktokogi alfaa**.

Kun lääke on valmistettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää noin 250 IU moroktokogi alfaa.

ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 2000 IU* moroktokogi alfaa**.

Kun lääke on valmistettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää noin 500 IU moroktokogi alfaa.

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 250 IU* moroktokogi alfaa**.

Kun lääke on valmistettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää noin 62,5 IU moroktokogi alfaa.

ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 500 IU* moroktokogi alfaa**.

Kun lääke on valmistettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää noin 125 IU moroktokogi alfaa.

ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 1000 IU* moroktokogi alfaa**.

Kun lääke on valmistettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää noin 250 IU moroktokogi alfaa.

ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 2000 IU* moroktokogi alfaa**.

Kun lääke on valmistettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää noin 500 IU moroktokogi alfaa.

ReFacto AF 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 3000 IU* moroktokogi alfaa**.

Kun lääke on valmistettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää noin 750 IU moroktokogi alfaa

*Teho (IU, kansainvälinen yksikkö) on määritetty käyttämällä Euroopan farmakopean kromogeenista määrittystä. ReFacto AF -valmisteen spesifinen aktiivisuus on 7600–13 800 IU/mg proteiinia.

****Ihmisen hyytymistekijä VIII:aa tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan (CHO) soluissa. Moroktokogi alfa on glykoproteiini, jossa on 1 438 aminohappoa järjestyksessä, joka on verrattavissa tekijän VIII 90 + 80 kDa:n muotoon (ts. B-domeeni poistettu), ja translaation jälkeiset modifikaatiot ovat verrattavissa plasmasta eristettyyn molekyyliin.**

ReFacto-valmisteen valmistusmenetelmää muutettiin niin, että soluviljelyprosessissa, puhdistuksessa ja lopullisessa valmisteessa ei ole lainkaan eksogeenista ihmis- tai eläinproteiinia. Samalla nimi muutettiin ReFacto AF:ksi.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen 1,27 mmol (29 mg) natriumia injektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen/luonnonvalkoinen kakku/kuiva-aine.

Kirkas, väritön liuotin.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa.

Valkoinen/luonnonvalkoinen kakku/kuiva-aine esitäytetyn ruiskun yläkammiossa.

Kirkas, väritön liuotin esitäytetyn ruiskun alakammiossa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuotojen hoitoon ja ennaltaehkäisyyn potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijä VIII:n puutos).

ReFacto AF sopii aikuisten ja kaikenikäisten lasten, myös vastasyntyneiden hoitoon.

ReFacto AF ei sisällä von Willebrand -tekijää ja niin ollen ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilia A:n hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Hoidon seuranta

Hoidon aikana on suositeltavaa määrittää annettava annos ja infuusiotiheys asianmukaisella menetelmällä mitattujen tekijä VIII:n tasojen perusteella. Potilaiden vaste tekijä VIII:lle on yksilöllinen, jolloin tekijä VIII:n saanto ja puoliintumisaika vaihtelevat. Painon mukaan määritetty annos saattaa vaatia tarkistusta alipainoisilla tai ylipainoisilla potilailla. Erityisesti suurissa leikkauksissa korvaushoidon tarkka seuranta hyytymismääritysten avulla (tekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa) on välttämätöntä.

Potilaan tekijä VIII-aktiivisuuden seurantaan ReFacto AF -hoidon aikana suositellaan käytettävän kromogeenista määritystä. Kun potilaiden verinäytteiden tekijä VIII:n aktiivisuusmäärittäminen

käytetään tromboplastiiniaikaan (aPPT) perustuvaa yksivaiheista *in vitro* -hyytymismäärittystä, voivat plasman tekijä VIII:n aktiivisuustuloksiin vaikuttaa merkittävästikin määrittäessä käytettävät aPTT-reagenssi ja viitestandardi. Tämän lisäksi aPTT-menetelmään perustuvalla yksivaiheisella hyytymismäärittäyksellä saadut tulokset saattavat erota huomattavasti kromogeenisellä määrittäyksellä saaduista tuloksista. Yksivaiheisen hyytymismäärittäyksen tulokset ovat tavallisesti 20–50 % pienempiä kuin kromogeenisen substraattimäärittäyksen tulokset. Tätä vaihtelua voidaan korjata käyttämällä ReFacto AF -valmisteen laboratoriestandardia (ks. kohta 5.2). Tämä on erityisen tärkeää, jos määrittäyksen suorittava laboratorio vaihtuu tai määrittäykseen käytettävät reagenssit vaihtuvat.

Annostus

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat tekijä VIII:n vajauksen vaikeusasteesta, vuotokohdasta ja vuodon laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta. Käytettävät annokset tulee säätää potilaan kliinisen tilan mukaan. Inhibiittorin läsnä ollessa saatetaan tarvita suurempia annoksia tai asianmukaista spesifistä hoitoa.

Tekijä VIII:n annosteltu määrä on ilmaistu kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat verrannollisia nykyisten WHO:n tekijä VIII:n tuotteiden standardien kanssa. Tekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa on ilmaistu joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa kansainväliseen tekijä VIII:n standardiin plasmassa). Yksi IU tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Euroopan ulkopuolella on hyväksytty käyttöön myös toinen moroktokogi alfa -valmiste, jonka aktiivisuus on erilainen. Valmisteen aktiivisuus on kalibroitu WHO:n kansainvälisen standardin mukaisesti yksivaiheisella hyytymismäärittäyksellä. Valmisteen kauppanimi on XYNTHA. XYNTHA-valmisteen ja ReFacto AF -valmisteen aktiivisuuden määrittäyksessä on käytetty eri menetelmiä, minkä seurauksena 1 kansainvälinen yksikkö (IU) XYNTHA-valmistetta (aktiivisuus kalibroitu yksivaiheisella määrittäyksellä) vastaa noin 1,38 IU:ta ReFacto AF -valmistetta (aktiivisuus kalibroitu kromogeenisellä määrittäyksellä). Jos normaalisti XYNTHA-hoitoa käyttävälle potilaalle määrätään ReFacto AF -valmistetta, hoitava lääkäri voi harkita annostussuositusten muuttamista tekijä VIII:n saannon perusteella.

Hemofilia A -potilaita tulee kehottaa pitämään matkojen aikana mukanaan kulloisenkin hoito-ohjelmansa mukaisesti riittävä määrä tekijä VIII -valmistetta mahdollisen hoitotarpeen varalta. Potilaita tulee myös kehottaa ottamaan yhteys heitä hoitavaan terveydenhoidon ammattilaiseen ennen matkaa.

Hoito tarvittaessa

Kokemusperäisesti on havaittu, että yksi IU tekijä VIII:a painokiloa kohti nostaa plasmatekijä VIII:n aktiivisuutta 2 IU:lla/dl. Tarvittava tekijä VIII-annos lasketaan käyttämällä seuraavaa kaavaa:

Tarvittava määrä (IU) = potilaan paino (kg) x haluttu tekijä VIII:n nousu (% tai IU/dl) x 0,5 (IU/kg per IU/dl), jossa 0,5 IU/kg per IU/dl kuvaa käänteisarvoa yleisesti havaitusta saannosta tekijä VIII -infuusioiden jälkeen.

Annettavalla annoksella ja annostiheydellä on aina pyrittävä yksilökohtaiseen kliiniseen tehokkuuteen.

Jos ilmenee seuraavanlaisia vuototapahtumia, tekijä VIII:n aktiivisuuden ei tule laskea alle annettujen plasmatasojen (%:na normaalista tai IU/dl:nä) vastaavan periodin aikana. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annostusohjeena verenvuodoissa ja leikkauksissa:

Vuotoaste/ Leikkaustyyppi	Tarvittava tekijä VIII:n taso (% tai IU/dl)	Annostiheys (tunnit)/ Hoidon kesto (vuorokaudet)
Verenvuoto		
Varhaisvaiheen hemartroosit, lihaskudoksen tai suun vuodot	20–40	Toistetaan 12–24 tunnin välein. Vähintään 1 vrk, kunnes vuotoon liittyvä kipu on ohi tai vuoto parantunut.
Laaja-alaisemmat hemartroosit, lihaskudoksen vuodot tai hematoomat	30–60	Infuusio toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 vrk:n ajan tai kauemmin kunnes kipu ja akuutti toimintakyvyttömyys poissa.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60–100	Infuusio toistetaan 8–24 tunnin välein kunnes uhka on väistynyt.
Leikkaus		
Pienet leikkaukset mukaan lukien hampaanpoisto	30–60	24 tunnin välein, vähintään 1 vrk:n ajan, kunnes haava parantunut.
Suuret leikkaukset	80–100 (pre- ja postoperatiivinen)	Infuusio toistetaan 8–24 tunnin välein kunnes haava on parantunut riittävästi, sen jälkeen vielä vähintään 7 vrk:n hoito, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy 30–60 %:ssa (IU/dl).

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastaville potilaille verenvuodon estämiseksi annettavassa pitkäaikaisessa estohoidossa tavallisin annos on 20–40 IU tekijä VIII:a painokiloa kohti 2–3 vuorokauden välein. Joissakin tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voivat tätä lyhyemmät annosvälit tai suuremmat annokset olla tarpeen.

Pediatriset potilaat

Kun pienille (alle 6-vuotiaille) lapsille annetaan ReFacto AF -hoitoa, on pidettävä mielessä, että nämä lapset saattavat tarvita suhteessa suurempia annoksia kuin aikuiset ja vanhemmat lapset (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut 65-vuotiaita tai sitä vanhempia tutkittavia. Yleisesti ottaen iäkkäiden annostelu on määritettävä yksilöllisesti.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole selvitetty annoksen säätämistä munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa.

Antotapa

Laskimoon.

ReFacto AF annetaan useita minutteja kestäväenä laskimoinfuusiona sen jälkeen, kun kylmäkuivattu kuiva-aine on liuotettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuottimeen, liuosta varten (mukana). Antonopeus määräytyy potilaan tuntemusten mukaan niin ettei injektio aiheuta liikaa epämukavuutta. Asianmukaista opastusta suositellaan silloin, kun valmisteen antaa muu kuin terveydenhuollon ammattilainen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tunnettu allerginen reaktio hamsterin proteiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Potilaat voivat kiinnittää yhden injektiopullon tai esitäytetyn ruiskun kyljessä olevista etikettitarroista kalenteriinsa kirjatakseen valmisteen eränumeron ylös tai raportoidakseen jonkin haittavaikutuksen.

Yliherkkyys

Allergisia yliherkkyysreaktioita on havaittu Refacto AF -valmisteen käytön yhteydessä. Lääkevalmiste sisältää pienen määrän hamsterin proteiineja. Jos yliherkkyysoireita ilmenee, potilaita tulee neuvoa keskeyttämään lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin. Potilaille täytyy kertoa yliherkkyysreaktioiden varhaisoireista (mukaan lukien nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuna, hypotensio) ja anafylaksiasta.

Mahdollisen sokin yhteydessä on noudatettava sokin standardihoito-ohjelmaa.

Inhibiittorit

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmata käyttämällä muunneltua määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistuspäivän aikana, mutta se säilyy koko elämän ajan, vaikka riski onkin melko harvinainen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Alhainen titteri aiheuttaa pienemmän riittämättömän kliinisen vasteen riskin kuin korkean titterin inhibiittorit.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriokokein. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkkeiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista.

Ilmoitukset tehottomuudesta

ReFacto-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen tultua markkinoille on ilmoitettu tehottomuutta, lähinnä potilailla, jotka saivat lääkettä estohoitona. ReFacto-valmisteen ilmoitetun tehottomuuden on kuvattu ilmenneen verenvuotona kohdeniveliin, verenvuotona uusiin niveliin ja potilaan subjektiivisena tuntemuksena, että uusi verenvuoto on alkanut. ReFacto AF -hoitoa määrättäessä on tärkeää titrata hyytymistekijätaso potilaskohtaisesti ja seurata sitä asianmukaisen hoitovasteen varmistamiseksi (ks. kohta 4.8).

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Kardiovaskulaarisen tapahtuman riski saattaa kasvaa niiden tekijä VIII -korvaushoitoa saavien potilaiden kohdalla, joilla on todettu jo ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos pysyvän sentraalisen laskimokatettrin käyttö on välttämätöntä, siihen liittyvien komplikaatioiden riski täytyy ottaa huomioon. Komplikaatioita ovat muun muassa paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrikohdan tromboosi (ks. kohta 4.8).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,27 mmol (29 mg) natriumia per yksi käyttökuntoon valmistettu kuiva-ainetta sisältävä injektioampulli tai esitäytetty ruisku, mikä vastaa 1,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Potilas voi painonsa ja ReFacto AF -valmisteen annostuksen perusteella saada vuorokaudessa useita injektioampulleja tai esitäytettyjä ruiskuja. Tämä on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rekombinantti hyytymistekijä VIII -valmisteiden yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole ilmoitettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Lisääntymistä koskevia eläinkokeita ei ole tehty tekijä VIII:lla, joten hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, kokemusta tekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole saatavissa. Tästä johtuen, tekijä VIII:a tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana ainoastaan, jos se on selvästi indisoitu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ReFacto AF -hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

ReFacto-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu silloin tällöin allergia- tai yliherkkyysoireita (esim. angioedeemaa, pistoskohdan poltetta ja kirvelyä, vilunväreitä, punoitusta, yleistynyttä urtikariaa, päänsärkyä, nokkosihottumaa, matalaa verenpainetta, letargiaa, pahoinvointia, levottomuutta, takykardiaa, puristavaa tunnetta rintakehässä, kihelmöintiä, oksentelua, vinkuvaa hengitystä), jotka voivat joissakin tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiin, johon liittyy sokki (ks. kohta 4.4).

ReFacto AF saattaa sisältää hyvin pieniä määriä hamsterin proteiinia. Vasta-aineita hamsterin proteiineille on havaittu hyvin harvoin, mutta niillä ei ollut kliinisiä seuraamuksia. ReFacto-

valmisteella tehdyssä tutkimuksessa kiinanhamsterin munasarjasolujen vastaiset vasta-ainetitterit olivat koholla 20:llä (18 %) aiemmin hoidetuista 113:sta potilaasta, mutta tällä ei ollut mitään selkeitä kliinisiä vaikutuksia.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII-hoitoa, kuten Refacto AF -hoitoa. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se saattaa näkyä riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiakeskukseen.

Taulukko haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (elinjärjestelmäluokka [SOC] ja Preferred Term -taso) mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Taulukossa esitetään haittavaikutukset, joista on raportoitu ReFacto- ja ReFacto AF -valmisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin hoidosta johtuviin haittatapahtumiin, joista on raportoitu yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa on ollut 765 tutkittavaa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio (aiemmin hoitamattomilla potilailla)*		Tekijä VIII:n inhibitio (aiemmin hoidetuilla potilailla)*
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Perifeerinen neuropatia; uneliaisuus; makuhäiriö
Sydän			Angina pectoris; takykardia; sydämentykytys
Verisuonisto		Verenvuoto; verenpurkaumat	Hypotensio; tromboflebiitti; punoitus
Hengityselimet, rinta-kehä ja välikarsina	Yskä		Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö		Ripuli; oksentelu; vatsakipu; pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudos		Nokkosihottuma; kutina; ihottuma	Voimakas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Lihaskipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Vilunväreet; laskimokatettrin pistoskohdan reaktio	Voimattomuus; pistoskohdan reaktiot; pistoskohdan kipu; pistoskohdan tulehdus

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100
Tutkimukset		Positiivinen vasta-ainekoe; positiivinen tekijä VIII:n vasta-ainekoe	ASAT-arvojen suureneminen; ALAT-arvojen suureneminen; veren bilirubiinipitoisuuksien suureneminen; veren CK-arvojen suureneminen

* Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita

Pediatriset potilaat

11-vuotiaalla potilaalla raportoitiin yksi kystatapaus ja 13-vuotiaalla potilaalla yksi sekavuudeksi kuvattu tapaus, joiden ilmoitettiin olevan mahdollisesti yhteydessä ReFacto AF -hoitoon.

ReFacto AF -hoidon turvallisuutta arvioitiin tutkimuksissa, joihin osallistui sekä aiemmin hoidettuja aikuisia että aiemmin hoidettuja lapsia ja nuoria (yhdessä tutkimuksessa n = 18, ikä 12–16 vuotta, tukitutkimuksessa n = 49, ikä 7–16 vuotta), joissa 7–16-vuotiailla lapsilla hättävien vaikutusten esiintymistiheys vaikutti olevan suurempi kuin aikuisilla. Hoidon turvallisuudesta lapsilla on saatu lisäkokemusta tutkimuksissa, joihin osallistui sekä aiemmin hoidettuja (n = 18, ikä < 6 vuotta, ja n = 19, ikä 6 – < 12 vuotta) että aiemmin hoitamattomia (n = 23, ikä < 6 vuotta) potilaita. Saatujen tulosten mukaan hoidon turvallisuusprofiili lapsipotilailla on samankaltainen kuin aikuispotilailla havaittu.

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostusoireista ei ole ilmoitettu rekombinantti hyytymistekijä VIII -valmisteiden käytön yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, veren hyytymistekijä VIII.
ATC-koodi B02BD02.

ReFacto AF sisältää rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (moroktokogi alfa), jonka B-domeeni on poistettu. Kyseessä on 1 438 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka likimääräinen molekyylimassa on 170 000 Da. ReFacto AF -valmisteen funktionaaliset ominaisuudet ovat verrattavissa endogeeniseen tekijä VIII:aan. Tekijä VIII:n aktiivisuus on paljon tavallista vähäisempi hemofilia A -potilailla ja siksi korvaushoito on tarpeen.

Hemofiliaa sairastavalle potilaalle infusoituna tekijä VIII sitoutuu potilaan verenkierrossa olevaan von Willebrand -tekijään.

Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina nopeuttaen tekijä X:n muuntumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuntaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, jolloin muodostuu hyytymä. Hemofilia A on sukupuoleen

kytkeytnyt perinnöllinen veren hyytymishäiriö, jossa tekijä VIII:C:n tason alhaisuus aiheuttaa runsasta vuotoa niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko spontaanisti tai tapaturman tai leikkausvaurion aiheuttamana. Korvaushoidon avulla tekijä VIII:n taso plasmassa nousee, mikä mahdollistaa tilapäisesti tekijävajeen sekä vuototaipumuksen tilapäisen korjauksen.

Kliininen teho

Seuraavan taulukon tiedot liittyvät ReFacto AF -tutkimuksiin osallistuneisiin < 12-vuotiaisiin potilaisiin, joista osaa ei ollut hoidettu aiemmin ja osaa oli hoidettu aiemmin.

Pediatria potilaita koskevat käyttö- ja tehotiedot

	Aiemmin hoidetut potilaat < 6 vuotta	Aiemmin hoidetut potilaat 6 – < 12 vuotta	Aiemmin hoitamattomat potilaat < 6 vuotta
Painoon perustuva annos (IU/kg)/ profylaktinen infuusio ^a , mediaani (min., maks.)	N = 14 36 IU/kg (28, 51)	N = 13 32 IU/kg (21, 49)	N = 22 46 IU/kg (17, 161)
Vuosittainen vuototapausten määrä kaikilla tutkittavilla ^b mediaani (min., maks.)	--	--	N = 23 3,17 (0,0, 39,5)
Vuosittainen vuototapausten määrä tutkittavilla, jotka ilmoittivat lähtötilanteessa käyttävänsä hoitoa tarvittaessa ^c , mediaani (min., maks.)	N = 5 41, 47 (1,6; 50,6)	N = 9 25, 22 (0,0; 46,6)	--
Vuosittainen vuototapausten määrä tutkittavilla, jotka ilmoittivat lähtötilanteessa käyttävänsä ennaltaehkäisevää hoitoa ^c , mediaani (min., maks.)	N = 13 1,99 (0,0, 11,2)	N = 9 5,55 (0,0, 13,0)	--
Painoon perustuva annos (IU/kg)/ hoitoa vaatinut vuototapaus, mediaani (min., maks.)	N = 13 35 IU/kg (28, 86)	N = 14 33 IU/kg (17, 229)	N = 21 55 IU/kg (11, 221)
%:a vuodoista hoidettu onnistuneesti ≤ 2 infuusiolla	98,7 %	98,8 %	96,7 %

^a Tutkimuksen aikana annettu ReFacto AF -annos ja antotiheys määräytyivät tutkijan harkinnan ja paikallisen hoitokäytännön mukaan.

^b Aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa tutkittavien ei tarvinnut käyttää ennaltaehkäisevää hoitoa säännöllisesti ja keskeytyksettä; tästä huolimatta yhtä tutkittavaa lukuun ottamatta (tarpeenmukainen hoito) suurin osa tutkittavista sai profylaktisia infuusioita. Moni tutkittava sai infuusioita aluksi tarvittaessa, mutta vaihtoi tutkimukseen osallistumisaikana ennaltaehkäisevään hoitoon; jotkut tutkittavat saivat profylaktisia infuusioita vain satunnaisesti.

^c Aiemmin hoidetuilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa tutkittavat ilmoittivat lähtötilanteessa tekijä VIII -hoitomuotonsa (ennaltaehkäisevä hoito tai hoito tarvittaessa), mutta tutkimukseen osallistuminen ei edellyttänyt samassa hoitomuodossa pysymistä. Tutkimuksen aikana annettu ReFacto AF -annos ja antotiheys määräytyivät tutkijan harkinnan ja paikallisen hoitokäytännön mukaan.

Huomattakoon, ettei vuosittainen vuototapausten määrä ole vertailukelpoinen eri hyytymistekijäkonsentraattien eikä eri kliinisten tutkimusten välillä.

Siedätyshoito – immunotoleranssin indusoiminen (ITI)

Tietoja siedätyshoidosta on kerätty hemofilia A -potilaista, joille oli kehittynyt inhibiittori tekijä VIII:lle. ReFacto-valmisteen pivotaalitutkimuksessa aiemmin hoitamattomien potilaiden siedätyshoitotiedot tarkistettiin 25 potilaan osalta (15 korkeaa titteriä, 10 matalaa titteriä), joista 20 potilaalla inhibiittorititteri laski arvoon < 0,6 BU/ml. Näistä potilaista 11 potilaalla 15:stä oli aluksi

korkea titteri (≥ 5 BU/ml) ja 9 potilaalla 10:stä oli matala titteri. Niistä 6 potilaasta, joille kehittyi matalan titterin inhibiittori mutta jotka eivät saaneet siedätyshoitoa, 5:n titteri laski samalla lailla. Pitkän aikavälin tuloksia ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Alla olevassa taulukossa esitetään tiedot ReFacto-valmisteen farmakokineettisistä ominaisuuksista. Ne ovat peräisin ReFacto-valmisteella ja plasmaperäisellä FVIII -konsentraatilla tehdystä vaihtovuoroisesta tutkimuksesta, jossa käytettiin kromogeenista substraattianalyysia (ks. kohta 4.2) ja johon osallistui 18 aiemmin hoidettua potilasta.

Arviot ReFacto-valmisteen farmakokineettisistä parametreista aiemmin hoidetuilla hemofilia A - potilailla			
Farmakokinetiikan parametri	Keskiarvo	Keskihajonta	Mediaani
AUC _{0-t} (IU·h/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
Saanto (FVIII:C:n suureneminen [IU/dl] annettua FVIII:tä kohti [IU/kg])	2,4	0,38	2,5

Lyhenteet: AUC_t = plasman pitoisuus-aikakäyrän alla oleva alue nollassa hetkestä viimeiseen hetkeen, jolloin pitoisuudet ovat mitattavissa; t_{1/2} = puoliintumisaika; CL = puhdistuma; FVIII:C = FVIII-hyytymisaktiivisuus; MRT = keskimääräinen viipymisaika

Tutkimuksessa, jossa ReFacto AF -valmisteen, ReFacto-valmisteen ja FVIII:n aktiviteetin tehoa potilaan plasmassa mitattiin kromogeenisella menetelmällä, ReFacto AF -valmisteen osoitettiin olevan bioekvivalentti ReFacto-valmisteen kanssa. ReFacto AF -valmisteen ja edeltäjätuote ReFacto-valmisteen geometristen pienimpien neliösummien keskiarvojen suhteet olivat saannolle 100,6 %, AUC_t:lle 99,5 % ja AUC_∞:lle (plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue nollassa hetkestä äärettömään) 98,1 %. ReFacto AF -valmisteen ja ReFacto-valmisteen geometristen keskiarvojen vastaavat 90 % luottamusvälit olivat 80–125 % bioekvivalenssi-ikkunan sisällä. Tämä osoittaa ReFacto AF -valmisteen olevan bioekvivalentti ReFacto-valmisteen kanssa.

Vaihtovuoroisessa farmakokinetiikan tutkimuksessa määritettiin ReFacto AF -valmisteen farmakokineettiset parametrit lähtötilanteessa 25:llä aiemmin hoidetulla potilaalla (≥ 12 vuotta), ja niitä seurattiin ReFacto AF -valmisteen 6 kk kestäneen jatkuvan annostelun jälkeen. 6 kk ajankohdan ja lähtötilanteen farmakokineettisten parametrien geometristen pienimpien neliösummien keskiarvojen suhteet olivat saannolle 107 %, AUC_t:lle 100 % ja AUC_∞:lle 104 %. Näiden farmakokineettisten parametrien vastaavat 6 kk ja lähtötilanteen 90 % luottamusvälit olivat 80–125 % bioekvivalenssi-ikkunan puitteissa. Näin ollen ReFacto AF -valmisteen farmakokinetiikassa ei tapahdu ajasta riippuvaisia muutoksia.

Samassa tutkimuksessa mitattiin ReFacto AF -valmisteen ja vertailuvalmisteena käytetyn täyspitkän rekombinantin FVIII:n (FLrFVIII) komparaattorin lääketeho sekä potilaiden plasman FVIII-aktiiviteetti. Ne määritettiin keskuslaboratoriossa samalla yksivaiheisella hyytymisanalyysilla. Tutkimuksessa osoitettiin, että ReFacto AF ja FLrFVII olivat farmakokineettisesti ekvivalenteja 30:llä aiemmin hoidetulla (≥ 12 -vuotiaalla) potilaalla.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla arvioitiin ReFacto-valmisteen farmakokinetiikkaa kromogeenisella testillä. Näiden potilaiden (n=59; mediaani-ikä $10 \pm 8,3$ kk) keskimääräinen saanto viikolla 0 oli $1,5 \pm 0,6$ IU/dl per IU/kg (vaihteluvälillä 0,2–2,8 IU/dl per IU/kg). Tämä oli alhaisempi kuin aiempaa ReFacto-hoitoa saaneilla potilailla, joilla viikon 0 keskimääräinen saanto oli $2,4 \pm 0,4$ IU/dl per IU/kg (vaihteluvälillä 1,1 – 3,8 IU/dl per IU/kg). Aiemmin hoitamattomien potilaiden keskimääräinen saanto oli vakaa (5 käyntiä 2 vuoden aikana) ja vaihteli välillä 1,5–1,8 IU/dl per IU/kg. Aiemmin hoitamattomien potilaiden (44 potilasta) tietojen perusteella tehty populaatiofarmakokineettinen malli johti arvioon, että keskimääräinen puoliintumisaika on $8,0 \pm 2,2$ tuntia.

ReFacto AF -tutkimuksessa, johon osallistui 19 aiemmin hoitamattomaa potilasta, saanto oli $1,32 \pm 0,65$ IU/dl per IU/kg tutkimuksen alussa 17 lapsella, joiden ikä vaihteli 28 päivästä alle 2 vuoteen, ja 2 lapsella, joiden ikä oli $2 - < 6$ vuotta, saanto oli 1,7 ja 1,8 IU/dl per IU/kg. Lukuun ottamatta inhibiittoritapauksia, keskimääräinen saanto pysyi vakaana ajan myötä (6 käyntiä 2 vuoden aikana) ja yksittäiset arvot vaihtelivat 0:sta (todettu inhibiittori) 2,7 IU:hun/dl per IU/kg.

Seuraavassa taulukossa on esitetty ReFacto AF 50 IU/kg -annoksen jälkeen todetut farmakokineettiset parametrit tutkimuksessa, johon osallistui 37 aiemmin hoitoa saanutta pediatriasta potilasta.

Tekijä VIII:n farmakokineettisten parametrien keskiarvot \pm keskihajonta (SD) 50 IU/kg -kertaannoksen jälkeen pediatriasilla potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa		
Farmakokineettinen parametri	Tutkittavien lukumäärä	Keskiarvo ^a \pm SD
Saanto, IU/dl per IU/kg		
Ikä < 6 vuotta	17	$1,7 \pm 0,4$
Ikä $6 - < 12$ vuotta	19	$2,1 \pm 0,8$
C_{max} , IU/ml ^b	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , IU·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 Geometrinen keskiarvo (geometrinen variaatiokerroin, CV%) kaikkien osalta, paitsi aritmeettinen keskiarvo \pm SD inkrementaalisen saannon ja $t_{1/2}$:n osalta.

^b Vain potilaat, joiden ikä $6 - < 12$ vuotta.

Lyhenteet: C_{max} = suurin plasmassa mitattu pitoisuus; CV = variaatiokerroin; AUC_{inf} = plasman pitoisuus-aikakäyrän alla oleva alue nollassa hetkestä ekstrapoloituna päättymättömään aikaan; $t_{1/2}$ = terminaalinen puoliintumisaika; CL = puhdistuma; V_{ss} = vakaan tilaan jakautumistilavuus.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuutta tai lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkaroosi
Kalsiumklorididihydraatti
L-histidiini
Polysorbaatti 80
Natriumkloridi

Liutin

Natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Tämä koskee myös muita infuusionesteitä.

Vain mukana olevia infuusiovälineitä saa käyttää. Hoitohäiriöitä voi ilmaantua siksi, että ihmisen hyytymistekijä VIII kiinnittyy joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintaan.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Tuote voidaan ottaa kylmäsäilytyksestä kertaalleen enintään 3 kuukauden ajaksi huoneenlämpöön (korkeintaan 25 °C). Tämän huoneenlämmössä tapahtuneen säilytysajan päätyttyä tuotetta ei saa laittaa takaisin kylmäsäilytykseen, vaan se täytyy käyttää tai hävittää.

Käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tunnin ajan korkeintaan 25 °C lämpötilassa.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valmiste ei sisällä säilytysainetta ja käyttövalmis neste tulee käyttää heti tai viimeistään 3 tunnin kuluessa valmistamisesta. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Valmiste ei sisällä säilytysainetta ja käyttövalmis neste tulee käyttää heti tai viimeistään 3 tunnin kuluessa valmistamisesta tai ruiskun kärjessä olevan harmaan korkin poistamisesta. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä valmiste ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

250 IU, 500 IU, 1000 IU tai 2000 IU kuiva-ainetta 10 ml (tyypin I lasia) injektiopullossa, jossa (butyyli-)korkki ja (alumiininen) repäisysinetti, ja 4 ml liuotinta esitäytetyssä (tyypin I lasia) ruiskussa, jossa (butyyli-)mäntätulppa, (butyylinen) kärkikorkki ja steriili injektiopullon adapteri käyttöönvalmistusta varten, steriilit infuusiovälineet, puhdistuspyyhkeitä, laastari ja harsotaitos.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU tai 3000 IU kylmäkuivattua kuiva-ainetta esitäytetyn ruiskun (tyypin I lasia) yläkammiossa ja 4 ml liuotinta alakammiossa, butyylikuminen ruiskun mäntä ja suojuus, männänvarsi kokoamiseen, polypropeeninen steriili venttiilikorkki ja steriilit infuusiovälineet, puhdistuspyyhkeitä, laastari ja harsotaitos.

Pakkauskoko: yksi.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Injektiopullossa oleva kylmäkuivattu injektiokuiva-aine liuosta varten valmistetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen pakkauksessa olevan esitäytetyn ruiskun sisältämä liuotin [9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuos] käyttäen käyttöönvalmistukseen tarkoitettua injektiopullon steriiliä adapteria. Injektiopullo on pyöritettävä varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liennut. Ks. pakkausselosteen kohdasta 3 lisäohjeet injektionesteen käyttökuntoon saattamista ja antoa varten.

Valmistamisen jälkeen liuos vedetään takaisin ruiskuun. Liuos on kirkas tai hiukan samea ja väritön. Liuos on hävitettävä, jos siinä havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty ruisku

Esitäytetyn ruiskun yläkammiossa oleva kylmäkuivattu injektiokuiva-aine valmistetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen esitäytetyn ruiskun alakammion sisältämä liuotin [9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuos]. Esitäytettyä ruiskua on pyöritettävä varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liennut. Ks. pakkausselosteen kohdasta 3 lisäohjeet injektionesteen käyttökuntoon saattamista ja antoa varten.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen muodostuu kirkas tai hiukan samea ja väritön liuos. Liuos on hävitettävä, jos siinä havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia.

Käyttövalmis valmiste sisältää polysorbaatti 80:ta, jonka tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) vapautumista PVC-muovista (polyvinyylikloridi). Tämä tulee ottaa huomioon valmisteen käyttöönvalmistuksessa ja annostelussa, myös silloin, kun käyttövalmista liuosta säilytetään PVC-astiassa. Kohdassa 6.3. annettujen suositusten tarkka noudattaminen on tärkeää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. huhtikuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. huhtikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
SE-11276 Tukholma
Ruotsi

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

REFACTO AF – ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Moroktokogi alfa
(rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 250 IU moroktokogi alfaa (noin 62,5 IU/ml käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen).

1 injektiopullo: 500 IU moroktokogi alfaa (noin 125 IU/ml käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen).

1 injektiopullo: 1000 IU moroktokogi alfaa (noin 250 IU/ml käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen).

1 injektiopullo: 2000 IU moroktokogi alfaa (noin 500 IU/ml käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkaroosi,
kalsiumklorididihydraatti,
L-histidiini,
polysorbaatti 80,
natriumkloridi
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo sisältää 250 IU moroktokogi alfaa
1 injektiopullo sisältää 500 IU moroktokogi alfaa
1 injektiopullo sisältää 1000 IU moroktokogi alfaa
1 injektiopullo sisältää 2000 IU moroktokogi alfaa

1 esitäytetty, 4 ml liuotinta sisältävä ruisku
1 liitinosa (adapteri)
1 steriili infuusiosetti
2 alkoholipyyhettä
1 laastari
1 sideharso

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon, käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä heti tai 3 tunnin kuluessa valmistamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta 2 °C–8 °C.

Ei saa jäätyä

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

ReFacto AF voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään kolme kuukautta, yhden kerran. Tuotetta ei saa enää palauttaa kylmäsäilytykseen huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Päivämäärä, jolloin otettu kylmästä: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
REFACTO AF - INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine liuosta varten

ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Moroktokogi alfa
(rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
REFACTO AF – LIUOTTIMEN, ESITÄYTETYN INJEKTIORUISKUN, ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin ReFacto AF -valmistetta varten

2. ANTOTAPA

Laskimoon, sekoittamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, injeksiota varten, 4 ml.

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitätetyssä ruiskussa

ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten esitätetyssä ruiskussa

ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten esitätetyssä ruiskussa

ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten esitätetyssä ruiskussa

ReFacto AF 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten esitätetyssä ruiskussa

Moroktokogi alfa
(rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitätetty ruisku: 250 IU moroktokogi alfaa (noin 62,5 IU/ml käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen).

1 esitätetty ruisku: 500 IU moroktokogi alfaa (noin 125 IU/ml käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen).

1 esitätetty ruisku: 1000 IU moroktokogi alfaa (noin 250 IU/ml käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen).

1 esitätetty ruisku: 2000 IU moroktokogi alfaa (noin 500 IU/ml käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen).

1 esitätetty ruisku: 3000 IU moroktokogi alfaa (noin 750 IU/ml käyttökuntoon sekoittamisen jälkeen).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

Sakkaroosi,
kalsiumklorididihydraatti,
L-histidiini,
polysorbaatti 80,
natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitätetyssä ruiskussa FuseNGo

1 esitätetty ruisku (250 IU injektiokuiva-ainetta yläkammiassa ja 4 ml liuotinta alakammiassa)

1 esitätetty ruisku (500 IU injektiokuiva-ainetta yläkammiassa ja 4 ml liuotinta alakammiassa)

1 esitätetty ruisku (1000 IU injektiokuiva-ainetta yläkammiassa ja 4 ml liuotinta alakammiassa)

1 esitätetty ruisku (2000 IU injektiokuiva-ainetta yläkammiassa ja 4 ml liuotinta alakammiassa)

1 esitötetty ruisku (3000 IU injektiokuiva-ainetta yläkammiossa ja 4 ml liuotinta alakammiossa)

1 männänvarsi

1 steriili infuusiosetti

2 alkoholipyyhettä

1 laastari

1 sideharso

1 steriili venttiilikorkki

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon, vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä viimeistään 3 tunnin kuluessa valmistamisesta tai esitötetyn kaksikammioisen ruiskun harmaan kärkikorkin poistamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

ReFacto AF voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään kolme kuukautta, yhden kerran. Tuotetta ei saa enää palauttaa kylmäsäilytykseen huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Päivämäärä, jolloin otettu kylmästä: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ReFacto AF 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Moroktokogi alfa
(rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU moroktokogi alfaa laskimoon, kertakäyttöinen

500 IU moroktokogi alfaa laskimoon, kertakäyttöinen

1000 IU moroktokogi alfaa laskimoon, kertakäyttöinen

2000 IU moroktokogi alfaa laskimoon, kertakäyttöinen

3000 IU moroktokogi alfaa laskimoon, kertakäyttöinen

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

moroktokogi alfa (rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ReFacto AF on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ReFacto AF -valmistetta
3. Miten ReFacto AF -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ReFacto AF -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ReFacto AF on ja mihin sitä käytetään

ReFacto AF -valmisteen sisältämä vaikuttava aine on moroktokogi alfa, ihmisen hyytymistekijä VIII. Veressä hyytymistekijä VIII:a tarvitaan veren hyytymiseen ja verenvuodon loppumiseen. Hemofilia A -potilailla (synnynnäinen tekijä VIII:n puutos) ei ole hyytymistekijä VIII:a tai se ei toimi riittävästi.

ReFacto AF -valmistetta käytetään verenvuotojen hoitoon ja ehkäisyyn aikuisilla ja kaikenikäisillä lapsilla (mukaan lukien vastasyntyneet), joilla on hemofilia A.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ReFacto AF -valmistetta

Älä käytä ReFacto AF -valmistetta

- jos olet allerginen moroktokogi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen hamsterin proteiineille.

Jos olet tästä epävarma, kysy lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät ReFacto AF -valmistetta

- jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita. Allergisten reaktioiden merkkejä voivat olla esimerkiksi hengitysvaikeudet, hengenahdistus, turvotus, nokkosihottuma, kutina, puristava tunne rinnassa,

hengityksen vinkuna ja alhainen verenpaine. Anafylaksia on vakava allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa nielemisvaikeuksia ja/tai hengitysvaikeuksia, punaiset ja turvonneet kasvot ja/tai kädet. Jos sinulla esiintyy mitä tahansa näistä merkeistä, lopeta infuusio heti ja ota yhteyttä lääkäriin tai hakeudu välittömästi ensiapuun. Vakavien allergisten reaktioiden tapauksessa tulee harkita vaihtoehtoista hoitoa.

- inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII-lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ReFacto AF-valmisteella.
- jos verenvuotosi ei lopu odotetusti, ja ota yhteyttä lääkäriisi tai hakeudu välittömästi ensiapuun.

Muut lääkevalmisteet ja ReFacto AF

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ReFacto AF -hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

ReFacto AF sisältää natriumia

Käyttökuntoon valmistettuna ReFacto AF sisältää 1,27 mmol (tai 29 mg) natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Voit painosi ja ReFacto AF -valmisteen annostuksen perusteella saada vuorokaudessa useita injektiopulloja. Tämä on otettava huomioon, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten ReFacto AF -valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

ReFacto AF -hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidosta. Lääkärisi päättää kuinka suuri annos ReFacto AF -valmistetta sinulle annetaan. Annoksen suuruus ja hoidon kesto riippuvat yksilöllisestä tekijä VIII:n korvaushoidon tarpeestasi. ReFacto AF annetaan usean minuutin pituisena injektiona laskimoon. Potilas tai tämän hoitaja voi antaa ReFacto AF -injektioita, jos hän on saanut siihen asianmukaisen koulutuksen.

Hoitosi kuluessa lääkärisi saattaa päättää muuttaa sinulle annettavaa ReFacto AF -valmisteen annosta. Ota yhteys terveydenhoidon ammattilaiseen ennen matkalle lähtöä. Pidä aina matkoilla mukana riittävästi tekijä VIII -valmistetta siltä varalta, että tarvitset matkalla hoitoa.

On suositeltavaa, että kirjoitat muistiin pakkauksen päällä olevan valmisteen kaupanimen ja eränumeron joka kerta kun käytät ReFacto AF -valmistetta. Injektiopullossa on etikettitarra, jota voit käyttää eränumeron kirjaamiseen kalenteriisi tai minkä tahansa haittavaikutuksen raportoimiseen.

Käyttöönvalmistus ja annostelu

Alla mainitut toimenpiteet ovat ReFacto AF -valmisteen käyttöönvalmistuksen ja annostelun ohjeita. Potilaiden tulee noudattaa lääkäriensä antamia erityisiä käyttöönvalmistuksen ja annostelun ohjeita.

Käytä käyttöönvalmistukseen vain rasiassa olevaa esitäytettyä ruiskua. Annosteluun voidaan käyttää muitakin steriilejä kertakäyttöruiskuja.

ReFacto AF annetaan laskimoinfuusiona (i.v.) sen jälkeen kun se on tehty käyttökuntoon lisäämällä injektiokuiva-aineeseen liuotin [9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos] mukana olevasta ruiskusta.

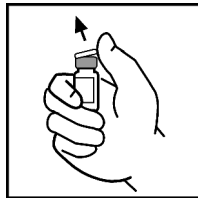
ReFacto AF -valmistetta ei saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin.

Pese aina kädet ennen injektioesteen valmistusta ja antoa.

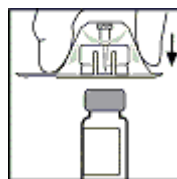
Liuotuksessa tulee noudattaa aseptista (puhdasta ja hygienista) tekniikkaa.

Valmistaminen

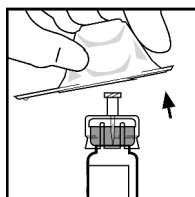
1. Anna kylmäkuivatun ReFacto AF -injektiopullon ja esitäytetyn liuotinruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi.
2. Poista injektiopullon muovinen korkinsuojus niin, että kumitulpan keskiosa tulee esiin.



3. Pyyhi injektiopullon tulppa mukana olevalla alkoholipyyhkeellä tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Puhdistamisen jälkeen älä kosketa kumitulppaa käsillä, älä myöskään anna sen koskettaa muita pintoja.
4. Irrota adapteripakkauksen kirkas, muovinen kansi. Älä poista adapteria pakkauksesta.
5. Aseta injektiopullo tasaiselle pinnalle. Pidä kiinni adapteripakkauksesta, aseta adapteri injektiopullon päälle. Paina tiukasti pakkauksen päältä kunnes adapteri napsahtaa paikoilleen injektiopullon suulla ja adapteripiikki läpäisee injektiopullon korkin.

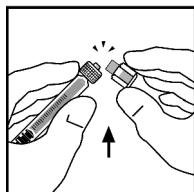


6. Poista adapterin pakkaus ja heitä pakkaus pois.

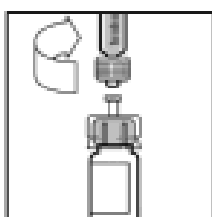


7. Liitä männän kärki liuotinruiskuun pistämällä kärki ruiskun korkin aukkoon ja painamalla ja pyörittämällä kärkeä tiukasti kunnes se on varmasti kiinni korkissa.

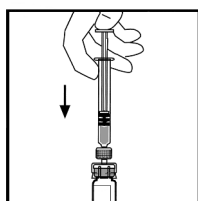
8. Katkaise liuotinruiskun kärjen muovisuoja katkaisemalla se lävistyksen kohdalta. Tämä tehdään taivuttamalla suojusta ylös ja alas kunnes se katkeaa lävistyksen kohdalta. Älä koske korkin sisäosaa tai ruiskun päätä. Korkki voidaan joutua laittamaan takaisin (jos käyttövalmista ReFacto AF -valmistetta ei anneta heti), joten siirrä korkki sivuun kärki alaspäin.



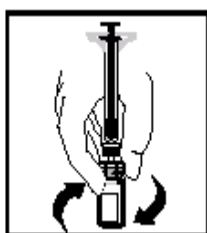
9. Laita injektiopullo tasaiselle pinnalle. Yhdistä liuotinruisku adapteriin asettamalla ruiskun kärki adapteriaukkoon painamalla ja kääntämällä tiukasti ruiskua myötäpäivään kunnes liitântä on varmistettu.



10. Paina hitaasti männän vartta ja injisoi kaikki liuotin ReFacto AF -injektiopulloon.



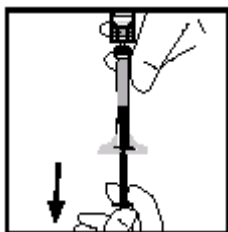
11. Ruiskun ollessa edelleen kiinnitettynä adapteriin, pyöritä injektiopulloa **varovasti** kunnes kuiva-aine on liuennut.



12. Lopullinen liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen antoa, ettei se sisällä hiukkasia. Liuos on kirkasta tai hieman sameaa ja väritöntä.

Huom: Jos infuusioon on tarkoitus käyttää useampi kuin yksi ReFacto AF -injektiopullo, jokainen niistä tulee valmistaa käyttökuntoon yllämainitun ohjeen mukaisesti. Poista liuotinruisku ja jätä adapteri paikoilleen, jonka jälkeen käyttövalmiit liuokset voidaan vetää kustakin injektiopullosta käyttämällä yhtä isoa luer-lukollista ruiskua.

13. Varmista, että ruiskun männän varsi on yhä painettuna täysin alas, käännä injektiopullo ylösalaisin. Vedä liuos hitaasti injektiopullon adapterin kautta takaisin ruiskuun.



14. Irrota ruisku adapterista vetämällä varovasti ja kiertämällä sitä vastapäivään. Hävitä injektiopullo ja siihen kiinnitetty adapteri.

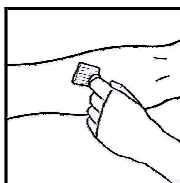
Huom: Jos liuosta ei käytetä heti, ruiskun korkki tulee varovasti laittaa takaisin. Älä koske ruiskunpäätä tai korkin sisäosaa.

ReFacto AF tulee käyttää heti tai 3 tunnin sisällä liuotuksesta. Käyttövalmis liuos voidaan säilyttää huoneenlämmössä ennen annostelua.

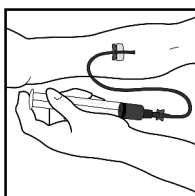
Annostelu (laskimoinfuusio):

ReFacto AF tulee antaa käyttämällä tähän pakkaukseen kuuluvia infuusiovälineitä ja esitetyttä liuotinruiskua tai yhtä steriiliä kertakäyttöistä muovista luer-lukkoruiskua.

1. Kiinnitä ruisku infuusioletkuston luer-päähän.
2. Käytä kiristyssidettä ja valmistelet injektioaikka pyyhkimällä iho pakkauksessa mukana olevalla alkoholitupolla perusteellisesti.



3. Laita infuusioletkustossa oleva neula laskimoon lääkärisi ohjeiden mukaisesti ja poista kiristyssidet. Poista kaikki ilma infuusioletkustosta vetämällä ruiskua takaisin. Valmiiksi saatettu tuote injisoidaan laskimonsisäisesti usean minuutin aikana. Lääkärisi saattaa muuttaa sinulle suositeltua infuusionopeutta, jos infuusio tuntuu epämukavalta.



Hävitä kaikki käyttämättä jäänyt liuos, tyhjä(t) injektiopullo(t) sekä käytetyt neulat ja ruiskut asianmukaiseen, lääketieteellisen jätteen hävittämiseen tarkoitettuun säiliöön, sillä nämä materiaalit saattavat vahingoittaa toisia, jos niitä ei ole kunnolla hävitetty.

Jos käytät enemmän ReFacto AF -valmistetta kuin sinun pitäisi

Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos lopetat ReFacto AF -valmisteen käytön

Älä lopeta ReFacto AF -valmisteen käyttämistä ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Jos **vakavia, äkillisiä allergisia** (anafylaktisia) **reaktioita** ilmaantuu, infuusion anto **täytyy lopettaa välittömästi**. Sinun on **otettava yhteyttä lääkäriisi välittömästi**, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista, varhaisista allergisten reaktioiden merkeistä:

- ihottuma, nokkosihottuma, paukammat, yleistynyt kutina
- huulten ja kielen turpoaminen
- hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna, puristava tunne rinnassa
- yleinen huonon olon tunne
- heitehuimaus ja tajunnan menetys

Vakavat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja (lähes) pyörtäminen, vaativat välitöntä hoitoa. Vakavat, äkilliset allergiset (anafylaktiset) reaktiot ovat melko harvinaisia (voivat ilmaantua enintään 1 käyttäjälle 100:sta).

Inhibiittorien kehittyminen

Lapsille, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII -lääkkeitä, kehittyy hyvin yleisesti (yli yhdellä potilaalla 10:stä) inhibiittoreita eli vasta-aineita (ks. kohta 2). Riski on kuitenkin melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla 100:sta), jos potilas on saanut aiemmin tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää). Tällöin lääkityksesi tai lapsesi lääkitys voi lakata vaikuttamasta oikein, ja sinulla tai lapsellasi voi esiintyä jatkuvaa verenvuotoa. Jos näin käy, lääkäriin on otettava heti yhteyttä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi ilmaantua useammalle kuin 1 käyttäjälle kymmenestä)

- vasta-aineiden kehittyminen potilaille, joita ei ole koskaan aiemmin hoidettu hyytymistekijä VIII -valmisteilla
- päänsärky
- yskä
- nivelkipu
- kuume

Yleiset haittavaikutukset (voi ilmaantua enintään 1 käyttäjälle kymmenestä)

- verenvuoto
- heitehuimaus
- heikentynyt ruokahalu, ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi
- nokkosihottuma, kutina, ihottuma
- lihaskipu
- vilunväreet, reaktio katetrin pistoskohdassa
- tietyt verikokeet voivat antaa viitteitä tekijä VIII:aa vastaan tuotettujen vasta-aineiden lisääntymisestä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmaantua enintään 1 käyttäjälle sadasta)

- vasta-aineiden kehittyminen potilaille, joita on aiemmin hoidettu hyytymistekijä VIII -valmisteilla (alle 1 käyttäjälle sadasta)
- vaikea allerginen reaktio
- tunnottomuus, uneliaisuus, makuaistin muutokset
- rintakipu, sydämen tiheälyöntisyys, sydämen tykytys

- alhainen verenpaine, veritulppaan liittyvä kipu ja punoitus verisuonissa, punastelu
- hengenahdistus
- liikahikoilu
- heikkous, pistoskohdan reaktiot mukaan lukien kipu
- sydänentsyymiarvojen lievä suureneminen
- maksaentsyymiarvojen suureneminen, bilirubiiniarvojen suureneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ReFacto AF -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon myyntipäällysmarkkinöissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C–8 °C). Ei saa jäättyä, jotta esitetyt liuottruisku ei vahingoitu.

Käyttömukavuuden vuoksi lääkevalmiste voidaan siirtää kertaalleen korkeintaan 3 kuukauden ajaksi huoneenlämpöön (alle 25 °C). Tämän huoneenlämmössä säilytysajanjakson lopussa tuotetta ei saa laittaa takaisin kylmäsäilytykseen, vaan se on hävitettävä. Kirjoita muistiin ulkopakkaukseen se päivämäärä, jolloin ReFacto AF poistettiin kylmäsäilytyksestä ja laitettiin huoneenlämpöön (alle 25 °C). Valolta suojaamiseksi säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa.

Käytä valmistettu liuos 3 tunnin kuluessa.

Liuos on kirkas tai hiukan samea ja hajuton. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että se on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ReFacto AF sisältää

- Vaikuttava aine on moroktokogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä VIII). Kukin ReFacto AF -injektiopullo sisältää 250, 500, 1000 tai 2000 IU moroktokogi alfaa.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, kalsiumklorididihydraatti, L-histidiini, polysorbaatti 80 ja natriumkloridi (ks. kohta 2 ReFacto AF sisältää natriumia). Mukana on myös liuotin [natriumkloridi-injektio-liuos 9 mg/ml (0,9 %)] tuotteen käyttöönvalmistamista varten.
- Mukana olevan liuottimen [natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)] lisäämisen jälkeen, kukin injektiopullo sisältää 62,5, 125, 250 tai 500 IU (perustuen moroktokogi alfan vahvuuteen, so. 250, 500, 1000 tai 2000 IU) moroktokogi alfaa/1 ml valmistettua injektio-liuosta.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

ReFacto AF toimitetaan kuiva-aineena injektiota varten injektiopullossa ja liuotin toimitetaan esitäytetyssä ruiskussa.

Pakkauksen sisältö:

- 1 injektiopullo moroktokogi alfaa 250, 500, 1000 tai 2000 IU kuiva-ainetta
- 1 esitäytetty ruisku sisältäen liuotinta, 4 ml steriiliä natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) injektion valmistamista varten, sekä yksi männänvarsi
- 1 steriili injektiopullon liitinosa (adapteri), liuoksen valmistusväline
- 1 steriili infuusiosetti
- 2 alkoholipyyhettä
- 1 laastari
- 1 harsotaitos

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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, 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

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

Norge

Pfizer 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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa
ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa
ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa
ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa
ReFacto AF 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

moroktokogi alfa (rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ReFacto AF on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ReFacto AF -valmistetta
3. Miten ReFacto AF -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ReFacto AF -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ReFacto AF on ja mihin sitä käytetään

ReFacto AF -valmisteen sisältämä vaikuttava aine on moroktokogi alfa, ihmisen hyytymistekijä VIII. Veressä hyytymistekijä VIII:a tarvitaan veren hyytymiseen ja verenvuodon loppumiseen. Hemofilia A -potilailla (synnynnäinen tekijä VIII:n puutos) ei ole hyytymistekijä VIII:a tai se ei toimi riittävästi.

ReFacto AF -valmistetta käytetään verenvuotojen hoitoon ja ehkäisyyn aikuisilla ja kaikenikäisillä lapsilla (mukaan lukien vastasyntyneet), joilla on hemofilia A.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ReFacto AF -valmistetta

Älä käytä ReFacto AF -valmistetta

- jos olet allerginen moroktokogi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen hamsterin proteiineille.

Jos olet tästä epävarma, kysy lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät ReFacto AF -valmistetta

- jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita. Allergisten reaktioiden merkkejä voivat olla esimerkiksi hengitysvaikeudet, hengenahdistus, turvotus, nokkosihottuma, kutina, puristava tunne rinnassa,

hengityksen vinkuna ja alhainen verenpaine. Anafylaksia on vakava allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa nielemisvaikeuksia ja/tai hengitysvaikeuksia, punaiset ja turvonneet kasvat ja/tai kädet. Jos sinulla esiintyy mitä tahansa näistä merkeistä, lopeta infuusio heti ja ota yhteyttä lääkäriin tai hakeudu välittömästi ensiapuun. Vakavien allergisten reaktioiden tapauksessa tulee harkita vaihtoehtoista hoitoa.

- inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII-lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ReFacto AF -valmisteella.
- jos verenvuotosi ei lopu odotetusti, ja ota yhteyttä lääkäriisi tai hakeudu välittömästi ensiapuun.

Muut lääkevalmisteet ja ReFacto AF

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ReFacto AF -hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

ReFacto AF sisältää natriumia

Käyttökuntoon valmistettuna ReFacto AF sisältää 1,27 mmol (tai 29 mg) natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per esitäytetty ruisku. Tämä vastaa 1,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Voit painosi ja ReFacto AF -annostuksen perusteella saada vuorokaudessa useita esitäytettyjä ruiskuja. Tämä on otettava huomioon, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten ReFacto AF -valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

ReFacto AF -hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidosta. Lääkärisi päättää kuinka suuri annos ReFacto AF -valmistetta sinulle annetaan. Annoksen suuruus ja hoidon kesto riippuvat yksilöllisestä tekijä VIII:n korvaushoidon tarpeestasi. ReFacto AF annetaan usean minuutin pituisena injektiona laskimoon. Potilas tai tämän hoitaja voi antaa ReFacto AF -injektioita, jos hän on saanut siihen asianmukaisen koulutuksen.

Hoitosi kuluessa lääkärisi saattaa päättää muuttaa sinulle annettavaa ReFacto AF -valmisteen annosta. Ota yhteys terveydenhoidon ammattilaiseen ennen matkalle lähtöä. Pidä aina matkoilla mukana riittävästi tekijä VIII -valmistetta siltä varalta, että tarvitset matkalla hoitoa.

On suositeltavaa, että kirjoitat muistiin pakkauksen päällä olevan valmisteen kaupanimen ja eränumeron joka kerta kun käytät ReFacto AF -valmistetta. Esitäytetyssä ruiskussa on etikettitarra, jota voit käyttää eränumeron kirjaamiseen kalenteriisi tai minkä tahansa haittavaikutuksen raportoimiseen.

Käyttöönvalmistus ja annostelu

Alla mainitut toimenpiteet ovat esitäytetyssä ruiskussa olevan ReFacto AF -valmisteen käyttöönvalmistuksen ja annostelun ohjeita. Potilaiden tulee noudattaa lääkäriensä antamia erityisiä käyttöönvalmistuksen ja annostelun ohjeita.

ReFacto AF annetaan laskimoinfuusiona (i.v.) sen jälkeen kun se on tehty käyttökuntoon. Esitäytetyssä ruiskussa on kaksi kammiota, joista toinen sisältää ReFacto AF -kylmäkuivattua injektiokuiva-ainetta ja toinen liuotinta [9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos]. Tässä ohjeessa laitteesta käytetään nimitystä esitäytetty ruisku.

Käytä käyttöönvalmistukseen vain rasiassa olevaa esitäytettyä ruiskua. Annosteluun voidaan käyttää muitakin steriilejä kertakäyttöruiskuja.

ReFacto AF -valmistetta ei saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin.

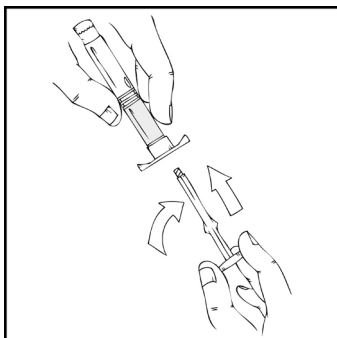
Huom: Jos infuusioon on tarkoitus käyttää useampi kuin yksi ReFacto AF -esitäytetty ruisku, jokainen niistä tulee valmistaa käyttökuntoon ohjeiden mukaisesti. Käyttövalmiit liuokset voidaan vetää kustakin ruiskusta käyttämällä yhtä isoa (10 ml tai isompi) luer-lukollista ruiskua (ei sisälly pakkaukseen) (ks. kohta **Lisäohjeita**).

Valmistaminen

1. Pese aina kädet ennen injektioneesten valmistusta ja antoa.
2. Käyttökuntoon saattamisessa tulee noudattaa aseptista (puhdasta ja hygienista) tekniikkaa.
3. Kaikki valmisteen käyttökuntoon saattamisessa ja annostelussa käytettävät ainesosat tulee käyttää mahdollisimman pian steriilien pakkausten avaamisen jälkeen, jotta ilma-altistus on mahdollisimman lyhyt.

Käyttökuntoon saattaminen

1. Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi.
2. Avaa ReFacto AF -esitäytetty ruiskupakkaus ja aseta osat puhtaalle tasolle. Varmista, että kaikki tarvikkeet ovat saatavilla.
3. Tartu männänvarteen kuvan mukaisella tavalla. Työnnä männänvarsi tiukasti kiinni ReFacto AF -esitäytetyn ruiskun suuaukkoon kiertämällä myötäpäivään, kunnes tunnet kevyen vastustuksen (noin kaksi kierrosta).



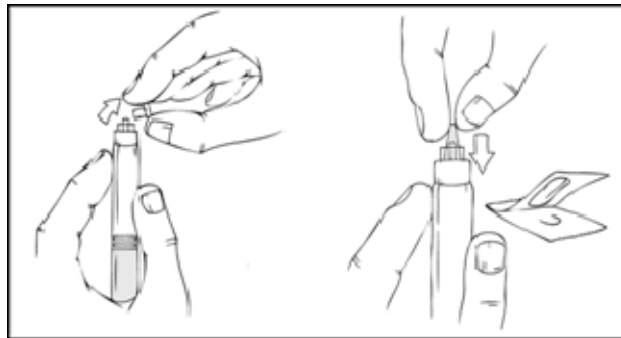
Koko valmistusprosessin ajan ReFacto AF -esitäytetty ruisku on pidettävä pystyasennossa (siton että valkoinen injektiokuiva-aine on kirkkaan liuoksen yläpuolella), jotta valmistetta ei vuotaisi.

4. Pidä esitäytetty ruisku pystyasennossa ja väännä valkoista sinettiä oikealta vasemmalle (tai murra se varovasti), jolloin korkin lävistys katkeaa ja alta paljastuu ReFacto AF -esitäytetyn ruiskun harmaa kuminen kärkikorkki.



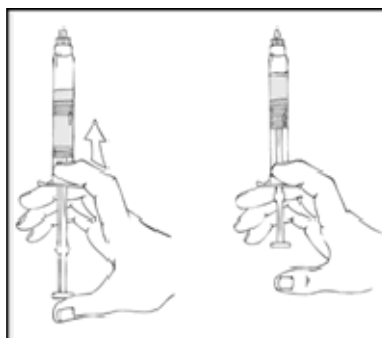
5. Poista sininen venttiilikorkki pakkauksestaan.

Pidä edelleen ReFacto AF -esitäytetty ruisku pystyasennossa ja korvaa harmaa kuminen kärkikorkki sinisellä venttiilikorkilla. Venttiilikorkissa on pieniä reikiä, joista ilma pääsee ulos estäen paineen muodostumista. Vältä koskettamasta ruiskun avointa päätä tai sinistä venttiilikorkkia.

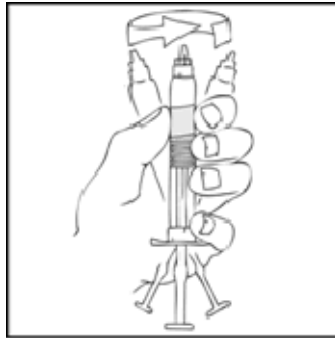


6. Paina **hitaasti** ja **varovasti** männänvartta, kunnes esitäytetyn ruiskun sisällä olevat kaksi mäntää kohtaavat, jolloin liuotin kulkeutuu ReFacto AF -injektiokuiva-ainetta sisältävään yläkammioon.

Huom. Älä paina männänvartta liian voimakkaasti, jotta neste ei tule ulos ruiskun kärjestä.

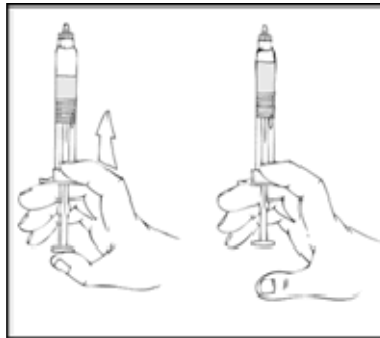


7. Pidä edelleen ReFacto AF -esitäytetty ruisku pystyasennossa ja pyöritä ruiskua **varovasti** useita kertoja, kunnes kuiva-aine on liennut.



Tarkista lopullinen liuos hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman sameaa ja väritöntä. Esitäytetty ruisku on hävitettävä, jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia.

8. Pidä edelleen ReFacto AF -esitäytetty ruisku pystyasennossa ja paina hitaasti männänvartta, kunnes lähes kaikki ilma on poistunut (ylä)kammioista.



ReFacto AF on infusoitava 3 tunnin kuluessa valmistamisesta tai esitäytetyn ruiskun harmaan kärkikorkin poistamisesta.

Jos et käytä ReFacto AF -liuosta heti, säilytä ruisku pystyasennossa sinisellä venttiilikorkilla suljettuna, kunnes olet valmis käyttämään liuoksen. Käyttökuntoon saatettu liuos säilyy huoneenlämmössä enintään kolme tuntia. Jos et ole käyttänyt liuosta kolmen tunnin kuluessa, hävitä se.

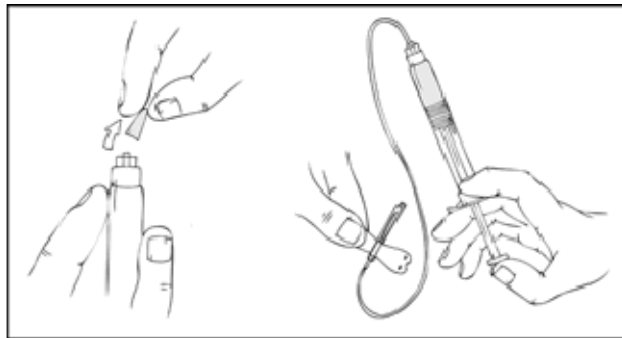
Annostelu (laskimoinfuusio)

Lääkäri tai hoitohenkilökunta opastaa sinulle oikean ReFacto AF -valmisteen käytön. Kun opit annostelemaan lääkkeen itse, voit seurata tämän pakkausselosteen ohjeita.

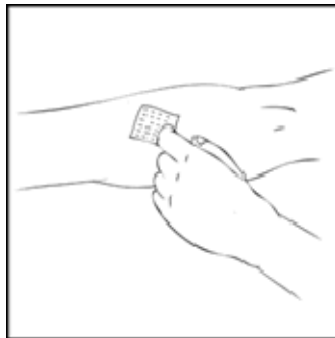
ReFacto AF annostellaan infuusiona laskimoon (i.v.) sen jälkeen kun se on tehty käyttökuntoon sekoittamalla injektiokuiva-aine ja liuotin [9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos]. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen ReFacto AF on tarkistettava hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

ReFacto AF tulee antaa käyttämällä tähän pakkaukseen kuuluvia infuusiovälineitä, ellei lääkäri tai hoitohenkilökunta toisin opasta.

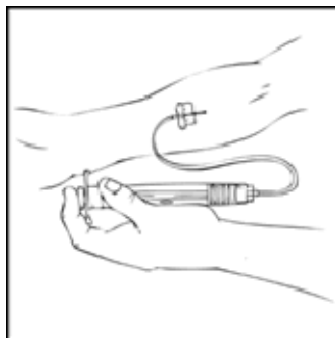
1. Poista sininen venttiilikorkki ja kiinnitä infuusioletkusto ReFacto AF -esitäytettyyn ruiskuun.



2. Käytä kiristyssidettä ja valmistele injektioaikka pyyhkimällä iho pakkauksessa mukana olevalla alkoholitupolla perusteellisesti.



3. Poista neulan suojus ja laita infuusioletkustossa oleva siipineula laskimoon lääkärisi ohjeiden mukaisesti. Poista kiristysside. Käyttökuntoon saatettu ReFacto AF injisoidaan laskimonsisäisesti usean minuutin aikana. Lääkärisi saattaa muuttaa sinulle suositeltua infuusionopeutta, jos infuusio tuntuu epämiellyttävältä. Keskustele laskimoinjektioiden antamisesta lääkäriin tai hoitohenkilökunnan kanssa. Älä yritä annostella lääkettä itse, jos et ole saanut siihen opastusta.



Käyttökuntoon saatettua ReFacto AF -liuosta ei saa sekoittaa tai antaa saman infuusiolaitteiston kautta muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4. Kun olet annostellut ReFacto AF -liuoksen, irrota infuusiovälineet ja hävitä ne. Infuusiovälineisiin jäävällä lääkemäärällä ei ole merkitystä hoidon kannalta.

Huom. Hävitä kaikki käyttämättä jäänyt liuos, tyhjä esitäytetty ruisku sekä käytetyt välineet asianmukaiseen, lääketieteellisen jätteen hävittämiseen tarkoitettuun säiliöön, sillä nämä materiaalit saattavat vahingoittaa muita, jos niitä ei ole kunnolla hävitetty.



On suositeltavaa, että kirjoitat muistiin valmisteen pakkauksen päällä olevan eränumeron joka kerta kun käytät ReFacto AF -valmistetta. Esitäytetyssä ruiskussa on etikettitarra, jota voit käyttää eränumeron kirjaamiseen.

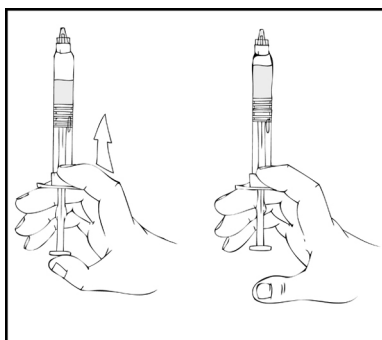
Lisäohjeita:

Useampien ReFacto AF -esitäytettyjen ruiskujen valmistaminen käyttämällä yhtä isoa (10 ml tai isompi) luer-lukollista ruiskua (ei sisälly pakkaukseen)

Alla olevat ohjeet koskevat useampien ReFacto AF -esitäytettyjen ruiskujen valmistamista käyttämällä yhtä isoa (10 ml tai isompi) luer-lukollista ruiskua.

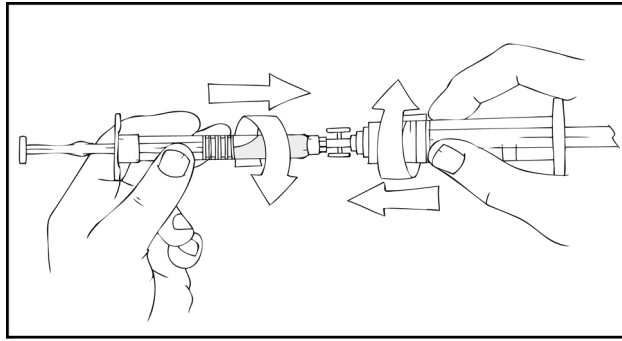
1. Valmista kaikki ReFacto AF -esitäytetyt ruiskut yllä olevien käyttökuntoon saattamista koskevien ohjeiden mukaisesti (ks. Käyttöönvalmistus ja annostelu).

Pidä ReFacto AF -esitäytetty ruisku pystyasennossa ja paina hitaasti männänvartta, kunnes lähes kaikki ilma on poistunut lääkeainekammioista.

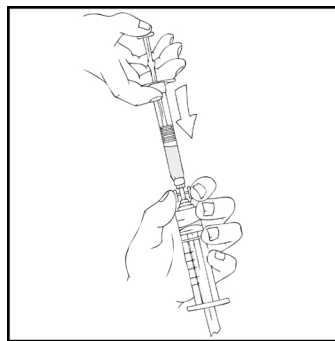


2. Poista ruiskuliitin (luer-to-luer) kuorestaan (ei sisälly pakkaukseen).

3. Liitä steriili 10 ml:n (tai isompi) luer-lukollinen ruisku ruiskuliittimen suuaukkoon (porttiin) ja ReFacto AF -esitäytetty ruisku vastapäiseen porttiin.

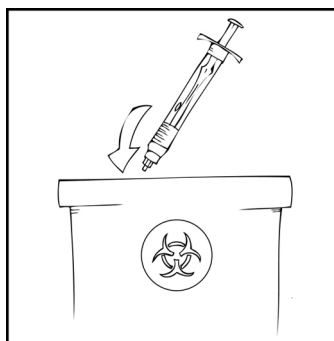


4. Pidä ReFacto AF -esitäytetty ruisku päällimmäisenä ja paina männänvartta hitaasti, kunnes koko sisältö on valunut 10 ml:n (tai isompi) luer-lukolliseen ruiskuun.



5. Irrota tyhjä ReFacto AF -esitäytetty ruisku ja toista yllä olevat kohdat 3 ja 4 muille käyttökuntoon saatetuille ruiskuille.
6. Irrota ruiskuliitin (luer-to-luer) 10 ml:n (tai isompi) luer-lukollisesta ruiskusta ja kiinnitä infuusioletkusto aiemmin mainittujen annostelua koskevien ohjeiden mukaisesti [ks. Annostelu (Laskimoinfuusio)].

Huom. Hävitä kaikki käyttämättä jäänyt liuos, tyhjä esitäytetty ruisku sekä käytetyt välineet asianmukaiseen, lääketieteellisen jätteen hävittämiseen tarkoitettuun säiliöön, sillä nämä materiaalit saattavat vahingoittaa muita, jos niitä ei ole kunnolla hävitetty.



Jos käytät enemmän ReFacto AF -valmistetta kuin sinun pitäisi

Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos lopetat ReFacto AF -valmisteen käytön

Älä lopeta ReFacto AF -valmisteen käyttämistä ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Jos **vakavia, äkillisiä allergisia** (anafylaktisia) **reaktioita** ilmaantuu, infuusion anto **täytyy lopettaa välittömästi**. Sinun on **otettava yhteyttä lääkäriisi välittömästi**, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista, varhaisista allergisten reaktioiden merkeistä:

- ihottuma, nokkosihottuma, paukamat, yleistynyt kutina
- huulten ja kielen turpoaminen
- hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna, puristava tunne rinnassa
- yleinen huonon olon tunne
- heitehuimaus ja tajunnan menetys

Vakavat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja (lähes) pyörtyminen, vaativat välitöntä hoitoa. Vakavat, äkilliset allergiset (anafylaktiset) reaktiot ovat melko harvinaisia (voivat ilmaantua enintään 1 käyttäjälle 100:sta).

Inhibiittorien kehittyminen

Lapsille, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII -lääkkeitä, kehittyy hyvin yleisesti (yli yhdellä potilaalla 10:stä) inhibiittoreita eli vasta-aineita (ks. kohta 2). Riski on kuitenkin melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla 100:sta), jos potilas on saanut aiemmin tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää). Tällöin lääkityksesi tai lapsesi lääkitys voi lakata vaikuttamasta oikein, ja sinulla tai lapsellasi voi esiintyä jatkuvaa verenvuotoa. Jos näin käy, lääkäriin on otettava heti yhteyttä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi ilmaantua useammalle kuin 1 käyttäjälle kymmenestä)

- vasta-aineiden kehittyminen potilaille, joita ei ole koskaan aiemmin hoidettu hyytymistekijä VIII -valmisteilla
- päänsärky
- yskä
- nivelkipu
- kuume.

Yleiset haittavaikutukset (voi ilmaantua enintään 1 käyttäjälle kymmenestä)

- verenvuoto
- heitehuimaus
- heikentynyt ruokahalu, ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi
- nokkosihottuma, kutina, ihottuma
- lihaskipu
- vilunväreet, reaktio katetrin pistoskohdassa
- tietyt verikokeet voivat antaa viitteitä tekijä VIII:aa vastaan tuotettujen vasta-aineiden lisääntymisestä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmaantua enintään 1 käyttäjälle sadasta)

- vasta-aineiden kehittyminen potilaille, joita on aiemmin hoidettu hyyytymistekijä VIII –valmisteilla (alle 1 käyttäjälle sadasta)
- vaikea allerginen reaktio
- tunnotomuus, uneliaisuus, makuaistin muutokset
- rintakipu, sydämen tiheälyöntisyys, sydämen tykytys
- alhainen verenpaine, veritulppaan liittyvä kipu ja punoitus verisuonissa, punastelu
- hengenahdistus
- liikahikoilu
- heikkous, pistoskohdan reaktiot mukaan lukien kipu
- sydänentsyymiarvojen lievä suureneminen
- maksaentsyymiarvojen suureneminen, bilirubiiniarvojen suureneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ReFacto AF -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja esitäytetyn ruiskun myyntipäällysmarkkinöissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä, jotta esitäytetty ruisku ei vahingoitu.

Käyttömukavuuden vuoksi lääkevalmiste voidaan siirtää kertaalleen korkeintaan 3 kuukauden ajaksi huoneenlämpöön (alle 25 °C). Tämän huoneenlämmössä säilytysajanjakson lopussa tuotetta ei saa laittaa takaisin kylmäsäilytykseen, vaan se on hävitettävä. Kirjoita muistiin ulkopakkaukseen se päivämäärä, jolloin ReFacto AF poistettiin kylmäsäilytyksestä ja laitettiin huoneenlämpöön (alle 25 °C). Valolta suojaamiseksi säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa.

Käytä valmistettu liuos 3 tunnin kuluessa valmistamisesta tai harmaan kärkikorkin poistamisesta.

Liuos on kirkas tai hiukan samea ja hajuton. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että se on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ReFacto AF sisältää

- Vaikuttava aine on moroktokogi alfa (rekombinantti hyyytymistekijä VIII). Kukin ReFacto AF -esitäytetty ruisku sisältää 250, 500, 1000, 2000 tai 3000 IU moroktokogi alfaa.
- Esitäytetyssä ruiskussa on mukana myös liuotin [9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos] moroktokogi alfan käyttökuntoon saattamista varten.

- Muut aineet ovat sakkaroosi, kalsiumklorididihydraatti, L-histidiini, polysorbaatti 80 ja natriumkloridi (ks. kohta 2 ReFacto AF sisältää natriumia).
- Mukana olevan liuottimen [natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)] lisäämisen jälkeen valmis injektiooliuos sisältää 62,5, 125, 250, 500 tai 750 IU (perustuen moroktokogi alfan vahvuuteen, so. 250, 500, 1000, 2000 tai 3000 IU) moroktokogi alfaa/1 ml valmistettua injektiooliuosta.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ReFacto AF toimitetaan injektiokuiva-aineena ja liuottimena, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa. Ruiskun yläkammio sisältää ReFacto AF -injektiokuiva-aineen ja alakammio liuottimen [9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos].

Pakkauksen sisältö:

- 1 esitäytetty ruisku sisältää moroktokogi alfaa 250, 500, 1000, 2000 tai 3000 IU kuiva-ainetta ja 4 ml liuotinta [steriili 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos] käyttökuntoon saattamista varten.
- 1 männänvarsi
- 1 steriili venttiilikorkki
- 1 steriili infuusiosetti
- 2 alkoholipyyhettä
- 1 laastari
- 1 harsotaitos

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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, 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

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer 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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.